



TESIS DE DOCTORADO

CRIBADO NEONATAL Y ESTUDIO GENÉTICO: CONDICIONANTES CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICOS Y DEL PRONÓSTICO EN LA FIBROSIS QUÍSTICA. ÁREA SANITARIA A CORUÑA-CEE

Ana Estefanía Fernández Lorenzo

ESCOLA DE DOUTORAMENTO INTERNACIONAL DA UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA
PROGRAMA DE DOUTORAMENTO EN INVESTIGACIÓN CLÍNICA EN MEDICINA

SANTIAGO DE COMPOSTELA
2020



DECLARACIÓN DEL AUTOR DE LA TESIS

“CRIBADO NEONATAL Y ESTUDIO GENÉTICO: CONDICIONANTES CLÍNICO- EPIDEMIOLÓGICOS Y DEL PRONÓSTICO EN LA FIBROSIS QUÍSTICA. ÁREA SANITARIA A CORUÑA-CEE”

Dña. Ana Estefanía Fernández Lorenzo

Presento mi tesis, siguiendo el procedimiento adecuado al Reglamento, y declaro que:

- 1) *La tesis abarca los resultados de la elaboración de mi trabajo.*
- 2) *En su caso, en la tesis se hace referencia a las colaboraciones que tuvo este trabajo.*
- 3) *La tesis es la versión definitiva presentada para su defensa y coincide con la versión enviada en formato electrónico.*
- 4) *Confirmando que la tesis no incurre en ningún tipo de plagio de otros autores ni de trabajos presentados por mí para la obtención de otros títulos.*

En A Coruña, 18 de noviembre de 2020





AUTORIZACIÓN DEL DIRECTOR/TUTOR DE LA TESIS

D./Dña. **Rosaura Leis Trabazo**

En condición de: **Tutor/a**

Título de la tesis: **“Cribado neonatal y estudio genético: condicionantes clínico-epidemiológicos y del pronóstico en la Fibrosis Quística. Área Sanitaria A Coruña-Cee.”**

INFORMA:

Que la presente tesis, se corresponde con el trabajo realizado por D/Dña **Ana Estefanía Fernández Lorenzo**, bajo mi dirección/tutorización, y autorizo su presentación, considerando que reúne los requisitos exigidos en el Reglamento de Estudios de Doctorado de la USC, y que como director/tutor de esta no incurrirá en las causas de abstención establecidas en la Ley 40/2015.

En Santiago de Compostela, 12 de noviembre de 2020





AUTORIZACIÓN DEL DIRECTOR/TUTOR DE LA TESIS

D./Dña. **Rosaura Leis Trabazo**

En condición de: **Director/a**

Título de la tesis: **“Cribado neonatal y estudio genético: condicionantes clínico-epidemiológicos y del pronóstico en la Fibrosis Quística. Área Sanitaria A Coruña-Cee.”**

INFORMA:

Que la presente tesis, se corresponde con el trabajo realizado por D/Dña **Ana Estefanía Fernández Lorenzo**, bajo mi dirección/tutorización, y autorizo su presentación, considerando que reúne los requisitos exigidos en el Reglamento de Estudios de Doctorado de la USC, y que como director/tutor de esta no incurriré en las causas de abstención establecidas en la Ley 40/2015.

En **Santiago de Compostela, 12 de noviembre de 2020**





AUTORIZACIÓN DEL DIRECTOR/TUTOR DE LA TESIS

D./Dña. María Luz Couce Pico

En condición de: Directora de la Tesis

Título de la tesis: “Cribado neonatal y estudio genético: condicionantes clínico-epidemiológicos y del pronóstico en la Fibrosis Quística. Área Sanitaria A Coruña-Cee.”

INFORMA:

Que la presente tesis, se corresponde con el trabajo realizado por D/Dña **Ana Estefanía Fernández Lorenzo**, bajo mi dirección, y autorizo su presentación, considerando que reúne los requisitos exigidos en el Reglamento de Estudios de Doctorado de la USC, y que como director de esta no incurre en las causas de abstención establecidas en la Ley40/2015.

En Santiago de Compostela, a 14 de noviembre de 2020





AUTORIZACIÓN DEL DIRECTOR/TUTOR DE LA TESIS

Dña. **Ana Moreno Álvarez**

En condición de: **Directora de la tesis**

Título de la tesis: **“Cribado neonatal y estudio genético: condicionantes clínico-epidemiológicos y del pronóstico en la Fibrosis Quística. Área sanitaria A Coruña-Cee.”**

INFORMA:

Que la presente tesis, se corresponde con el trabajo realizado por Dña **Ana Estefanía Fernández Lorenzo**, bajo mi dirección/tutorización, y autorizo su presentación, considerando que reúne los requisitos exigidos en el Reglamento de Estudios de Doctorado de la USC, y que como director/tutor de esta no incurre en las causas de abstención establecidas en la Ley40/2015.

En A Coruña, a 19 noviembre de 2020.





Dña. Ana Estefanía Fernández Lorenzo declara no tener ningún conflito de intereses en relación con la Tesis Doctoral titulada:

**Cribado neonatal y estudio genético: condicionantes
clínico-epidemiológicos y del pronóstico en la Fibrosis Quística.
Área Sanitaria A Coruña-Cee**

En A Coruña, 18 de noviembre de 2020





AGRADECIMIENTOS.

Son muchas las personas a las que debo agradecer todo el apoyo recibido durante esta etapa. Me gustaría empezar por mis Directoras de Tesis. Muchas gracias por toda vuestra ayuda y comprensión durante todo este tiempo. Gracias por confiar en mí para llevar a cabo este proyecto. Gracias por guiarme en todo el trayecto y permitirme haber llegado aquí. Debo hacer una mención especial a la Dra. Ana Moreno, la cual ha estado a mi lado día a día, ayudándome y apoyándome siempre que lo he necesitado, 24 horas 7 días a la semana. De corazón gracias, sin ti nada de esto habría sido posible. Otra persona sin la cual habría sido imposible llevar a cabo este trabajo es el Dr. Solar. De la misma manera, has estado pendiente día a día, ayudando en todo incondicionalmente y aportando siempre serenidad y alegría a nuestros días. Ambos me habéis transmitido unos valores profesionales y personales admirables. Siempre trabajando a un ritmo incansable, con una calidad inmejorable, teniendo siempre al paciente, su salud y bienestar (físico y mental) como objetivo principal.

Gracias a todo el equipo de la Consulta de Gastro del Hospital Teresa Herrera. Gracias por hacerme sentir en casa desde el primer día. Es un auténtico honor poder formar parte de este gran equipo. Ana, María, Irene... ya no pido más historias, ya dejo de marear... ¡Gracias!

También quiero dar las gracias al Dr. Sirvent, que desde la consulta de al lado me ayudó y resolvió todas las dudas de neumó.

Gracias a la Unidad de Bioestadística del CHUAC, en especial a la Dra. Sonia Pértiga por ayudarme y enseñarme tanto de bioestadística... ¡Me queda mucho por aprender!

Gracias, amigas, por vuestra comprensión y apoyo, por entender todos los “¡No tengo tiempo!”. Las videollamadas en época de pandemia a modo desconexión ayudaron mucho en la escritura de la Tesis. Gracias a Ti, por tu infinita paciencia. Por soportar todos los altibajos con tu eterna sonrisa. Por alegrarme la vida y acompañarme en todas las locuras.

Finalmente, agradecer a mi familia, en especial a mis padres y a mi hermano, TODO. Gracias a vosotros soy lo que soy. Gracias infinitas por los valores inculcados, por la

educación, por el amor, por la paciencia... Nunca os estaré suficientemente agradecida. Gracias hermanito por ayudarme en todo, por solucionarme los “¡Esto no funciona!”, por aportar la visión más moderna, los recursos electrónicos...

En definitiva, ¡GRACIAS a todos los que habéis formado parte de este proyecto de una manera u otra!



RESUMEN:

La Fibrosis Quística (FQ) es la enfermedad autosómica recesiva grave más frecuente en la población caucásica. Se caracteriza por un alto contenido en sales en sudor y de viscosidad de las secreciones, siendo los órganos más afectados el páncreas y los pulmones.

El objetivo principal de este estudio es examinar el impacto del cribado neonatal en la forma de presentación y pronóstico de la enfermedad y las características clínico-epidemiológicas y evolución de los pacientes con FQ en el Área Sanitaria A Coruña-Cee. Además, valoramos la influencia del sexo, del estado nutricional, de la función pancreática y de la presencia de la mutación $\Delta F508$ en el curso evolutivo y pronóstico de la enfermedad.

Se trata de un estudio retrospectivo y observacional realizado en 104 pacientes seguidos en nuestra área, desde el período neonatal hasta los 65 años. El periodo de estudio comprende desde el 1 de mayo de 1972 al 31 de enero de 2019. Se estratifica la muestra en función del diagnóstico mediante cribado o no, valorando género, estado nutricional, función pancreática y presencia o no de la mutación $\Delta F508$.

La edad media actual de los pacientes (26,20 años) es superior a la media española y europea. La mayoría de los pacientes estudiados son mujeres (56,70%), diagnosticados por métodos clásicos (78,80%) tras presentar problemas respiratorios en su mayoría (64,63%), tienen valores de cloro en sudor elevados (media: 96,30 mEq/L) y son insuficientes pancreáticos (74,76%). Se observa mayor heterogeneidad alélica que en Europa, siendo la mutación más frecuente la $\Delta F508$ (61,66% de los alelos). La función pulmonar empeora con la edad (FEV1% 74,86% vs 67,19%), mientras que el mal estado nutricional disminuye durante el seguimiento (28,20% vs 22,60%). El 23,07% han recibido un trasplante pulmonar y el 14,42% ha fallecido.

Los pacientes detectados por cribado neonatal son diagnosticados más precozmente (3,00 vs 37,50 meses, $p<0,01$), la mayoría son varones (63,60%), presentan valores de cloro en sudor más bajos (74,95 vs 102,29 mEq/L, $p<0,01$) y mayor frecuencia de variantes genéticas distintas a la $\Delta F508$ (40,90% sin dicha mutación vs 18,80%, $p=0,02$). Estos pacientes tienen mejor función pulmonar (FEV1% 100,56% vs 67,44%, $p<0,01$), menor insuficiencia pancreática (40,90% vs 84,00%, $p<0,01$), menor insuficiencia hepática

(necesidad de ácido ursodesoxicólico en el 22,70% vs 50,60%, $p=0,02$) y mejor estado nutricional. Todos estos pacientes están vivos y no precisaron trasplante pulmonar.

Las mujeres diagnosticadas por métodos clásicos presentan peor función pulmonar tanto al diagnóstico como en la evolución (FEV1% inicial 57,47% vs 83,07%, $p=0,001$; FEV1% evolución 54,83% vs 69,81%, $p=0,040$) y mayor frecuencia de necesidad de trasplante pulmonar o exitus (51,00% vs 22,60%, $p=0,011$).

Los pacientes con mejor función pancreática presentan mejor estado nutricional (el 87,50% al diagnóstico y el 93,75% en la actualidad de los pacientes con IMC menor al percentil 3 son insuficientes pancreáticos) y función pulmonar (FEV1% 84,93% vs 62,79%, $p=0,006$).

Los pacientes homocigotos para $\Delta F508$ presentan niveles de cloro en sudor más elevados (103,97 mEq/L vs 93,31 mEq/L en heterocigosis vs 86,17 mEq/L sin $\Delta F508$; $p=0,004$) y peor función pancreática (95,00% vs 70,30% en heterocigosis vs 45,80% sin $\Delta F508$; $p<0,01$).

En conclusión, la supervivencia y el pronóstico de los pacientes con FQ ha mejorado gracias al diagnóstico precoz y al establecimiento temprano de tratamientos adecuados. El factor más influyente en el pronóstico es la función pulmonar (valorada por FEV1%. OR: 0,94; 95% IC 0,91-0,97), seguido por el sexo femenino (OR: 3,89 y 95% IC 1,31-11,49). La afectación de la función pancreática y el peor estado nutricional se correlacionan también con un pronóstico desfavorable.

RESUMO:

A Fibrose Quística (FQ) é a enfermidade autosómica recesiva grave máis frecuente na poboación caucásica. Caracterízase por un alto contido en sais en suor e de viscosidade das secrecións, sendo os órganos máis afectados o páncreas e os pulmóns.

O obxectivo principal deste estudo é examinar o impacto do cribado neonatal na forma de presentación e prognóstico da enfermidade e as características clínico-epidemiolóxicas e evolución dos pacientes con FQ na Área Sanitaria A Coruña-Cee. Ademáis, valoramos a influencia do sexo, do estado nutricional, da función pancreática e da presenza da mutación $\Delta F508$ no curso evolutivo e prognóstico da enfermidade.

Trátase dun estudo retrospectivo e observacional realizado con 104 pacientes seguidos na nosa área, dende o período neonatal ata os 65 anos. O período de estudo comprende dende o 1 de maio de 1972 ó 31 de xaneiro de 2019. Estratifícase a mostra en función do diagnóstico mediante cribado ou non, valorando xénero, estado nutricional, función pancreática e presenza ou non da mutación $\Delta F508$.

A idade media actual dos pacientes (26,20 anos) é superior á media española e europea. A maioría dos pacientes estudados son mulleres (56,70%), diagnosticados por métodos clásicos (78,80%) tras presentar problemas respiratorios na súa maioría (64,63%), teñen valores de cloro en suor elevados (media: 96,30 mEq/L) e son insuficientes pancreáticos (74,76%). Obsérvase maior heteroxeneidade alélica que en Europa, sendo a mutación máis frecuente a $\Delta F508$ (61,66% dos alelos). A función pulmonar empeora coa idade (FEV1% 74,86% vs 67,19%), mentres que o mal estado nutricional diminúe durante o seguimento (28,20% vs 22,60%). O 23,07% recibiu un transplante de pulmón e o 14,42% faleceu.

Os pacientes detectados por cribado neonatal son diagnosticados máis precozmente (3,00 vs 37,50 meses, $p < 0,01$), a maioría son varóns (63,60%), presentan valores de cloro en suor máis baixos (74,95 vs 102,29 mEq/L, $p < 0,01$) e maior frecuencia de variantes xenéticas distintas á $\Delta F508$ (40,90% sen esta mutación vs 18,80%, $p = 0,02$). Estes pacientes teñen mellor función pulmonar (FEV1% 100,56% vs 67,44%, $p < 0,01$), menor insuficiencia pancreática (40,90% vs 84,00%, $p < 0,01$), menor insuficiencia hepática (necesidade de ácido

ursodesoxicólico no 22,70% vs 50,60%, $p=0,02$) e mellor estado nutricional. Todos estes pacientes están vivos e non precisaron transplante pulmonar.

As mulleres diagnosticadas por métodos clásicos presentan peor función pulmonar tanto ó diagnóstico como na evolución (FEV1% inicial 57,47% vs 83,07%, $p=0,001$; FEV1% evolución 54,83% vs 69,81%, $p=0,040$) e maior frecuencia de necesidade de transplante pulmonar ou falecemento (51,00% vs 22,60%, $p=0,011$).

Os pacientes con mellor función pancreática presentan mellor estado nutricional (o 87,50% ó diagnóstico e o 93,57% na actualidade dos pacientes con IMC menor ó percentil 3 son insuficientes pancreáticos) e función pulmonar (FEV1% 84,93% vs 62,79%, $p=0,006$).

Os pacientes homocigotos para $\Delta F508$ presentan niveis de cloro en suor máis elevados (103,97 mEq/L vs 93,31 mEq/L en heterocigosis vs 86,17 mEq/L sen $\Delta F508$; $p=0,004$) e peor función pancreática (95,00% vs 70,30% en heterocigosis vs 45,80% sen $\Delta F508$; $p<0,01$).

En conclusión, a supervivencia e o prognóstico dos pacientes con FQ mellorou grazas ao diagnóstico precoz e ao establecemento precoz de tratamentos axeitados. O factor máis influente no prognóstico é a función pulmonar (valorada por FEV1%. OR: 0,940; 95% IC 0,912-0,969), seguida polo sexo feminino (OR: 3,886 y 95% IC 1,314-11,493). A afectación da función pancreática e o peor estado nutricional tamén están correlacionados cun prognóstico desfavorable.

ABSTRACT:

Cystic Fibrosis (CF) is the most common severe autosomal recessive disease in the caucasian population. It is characterized by a high content of salts in sweat and viscosity of secretions, being the most affected organs the pancreas and lungs.

The main objective of this study is to examine the impact of neonatal screening on the presentation and prognosis of the disease and the clinical-epidemiological characteristics and evolution of patients with CF in the Área Sanitaria A Coruña-Cee. In addition, we evaluated the influence of sex, nutritional status, pancreatic function and the presence of the $\Delta F508$ mutation in the evolution and prognosis of the disease.

This is a retrospective and observational study carried out in 104 patients followed in our area, from the neonatal period to 65 years. The study period runs from 1 May 1972 to 31 January 2019. The sample is stratified according to the diagnosis by screening or not, assessing gender, nutritional status, pancreatic function and the presence or not of the $\Delta F508$ mutation.

The current mean age of the patients (26,20 years) is higher than the Spanish and European mean. Most of the patients studied are women (56,70%), they are diagnosed by classical methods (78,80%) after presenting respiratory problems in majority (64,63%), they have high sweat chloride concentrations (mean: 96,30 mEq/L) and they are insufficient pancreatic (74,76%). We found greater allelic heterogeneity than in Europe, the most frequent mutation is $\Delta F508$ (61,66% of the alleles). The lung function deteriorates with age (FEV1% 74,86% vs 67,19%), while poor nutritional status decreases during follow-up (28,20% vs 22,60%). 23,07% have received a lung transplant and 14,42% have died.

The patients detected by neonatal screening are diagnosed earlier (3,00 vs 37,50 months, $p<0,01$), the majority are male (63,60%), they have lower sweat chloride values (74,95 vs 102,29 mEq/L, $p<0,01$) and greater frequency of genetic variants other than $\Delta F508$ (40,90% without said mutation vs 18,80%, $p=0,02$). These patients have better lung function (FEV1% 100,56% vs 67,44%, $p<0,01$), less pancreatic insufficiency (40,90% vs 84,00%, $p<0,01$), less liver failure (need for ursodesoxicolic acid in 22,70% vs 50,60%, $p=0,02$) and better nutritional status. All of these patients are alive and did not require lung transplant.

Women diagnosed by classical methods have poorer lung function both at diagnosis and in evolution (initial FEV1% 57,47% vs 83,07%, $p=0,001$; evolution FEV1% 54,83% vs 69,81%, $p=0,040$) and greater frequency of need for lung transplantation or death (51,00% vs 22,60%, $p=0,011$).

Patients with better pancreatic function have better nutritional status (87,50% at diagnosis and 93,75% at present of patients with BMI less than the 3rd percentile are insufficient pancreatic) and lung function (FEV1% 84,93% vs 62,79%, $p=0,006$).

Homozygous patients for $\Delta F508$ had higher sweat chloride levels (103,97 mEq/L vs 93,31 mEq/L in heterozygous vs 86,17 mEq/L without $\Delta F508$; $p=0,004$) and worse pancreatic function (95,00% vs 70,30% in heterozygous vs 45,80% without $\Delta F508$; $p<0,01$).

In conclusion, survival and prognosis of patients with CF has improved thanks to early diagnosis and the early establishment of appropriate treatments. The most important factor in the prognosis is lung function (valued by FEV1%. OR: 0,940; 95% IC 0,912-0,969), followed by the female sex (OR: 3,886 y 95% IC 1,314-11,493). Impaired pancreatic function and worse nutritional status are also correlated with an unfavorable prognosis.



ÍNDICE:

LISTADO DE ABREVIATURAS:	27
ÍNDICE DE FIGURAS	29
ÍNDICE DE TABLAS	31
1. INTRODUCCIÓN	35
1.1 Antecedentes históricos.	35
1.2 Concepto y epidemiología.	36
1.3 Estructura, función y regulación de la proteína CFTR.	38
1.4 Mutaciones y relación genotipo-fenotipo.	39
1.4.1. Distribución geográfica de las variantes genéticas de CFTR.	45
1.5 Manifestaciones clínicas.	48
1.5.1 Patología respiratoria.	48
1.5.2 Patología digestiva.	49
1.5.3 Patología nutricional.	52
1.5.4 Patología reproductiva.	52
1.5.5 Otras manifestaciones.	53
1.6 Diagnóstico.	53
1.6.1 Características fenotípicas para el diagnóstico de FQ.	55
1.6.2 Test de cloro en sudor.	56
1.6.3 Medida de la diferencia de potencial nasal.	58
1.6.4 Diagnóstico molecular y cribado neonatal.	58
1.6.4.1 Programas de cribado neonatal de Fibrosis Quística implementados en España.	61
1.7 Tratamiento.	61
1.8 Pronóstico.	66
2. JUSTIFICACIÓN	67
3. OBJETIVOS	69
3.1 Objetivos principales.	69
3.2 Objetivos secundarios.	69
4. MATERIAL Y MÉTODOS	71
4.1 Población a estudio.	71

4.2	Período de estudio.....	71
4.3	Tipo de estudio.....	71
4.4	Criterios de inclusión.....	71
4.5	Criterios de exclusión.....	72
4.6	Variables analizadas.....	72
4.6.1	Variables cualitativas.....	72
4.6.2	Variables cuantitativas.....	74
4.7	Soporte informático.....	76
4.8	Análisis estadístico.....	76
4.9	Aspectos ético-legales.....	78
5.	RESULTADOS:.....	79
5.1	Influencia del método de diagnóstico en las características clínico-epidemiológicas del paciente.....	79
5.2	Características clínico-epidemiológicas de la población a estudio.....	85
5.2.1	Forma de presentación.....	86
5.2.2	Pruebas al diagnóstico.....	88
5.2.2.1	Perfil de mutaciones.....	88
5.2.2.2	Cloro en sudor.....	90
5.2.2.3	Pruebas funcionales respiratorias al diagnóstico.....	91
5.2.2.4	Otros hallazgos respiratorios.....	93
5.2.2.5	Pruebas de función pancreática: elastasa y grasa en heces al diagnóstico.....	93
5.2.2.6	Parámetros analíticos nutricionales al diagnóstico: vitaminas, hierro y ferritina..	94
5.2.2.7	Valoración antropométrica y estado nutricional al diagnóstico: IMC.....	98
5.2.3	Tratamiento.....	98
5.2.4	Pruebas en la evolución.....	100
5.2.4.1	Pruebas respiratorias en la evolución.....	100
5.2.4.2	Pruebas digestivas en la evolución.....	101
5.3	Influencia del sexo en las características clínico-epidemiológicas del paciente.....	106
5.3.1	Influencia del sexo en las características clínico-epidemiológicas de los pacientes diagnosticados por métodos clásicos.....	111
5.4	Influencia del estado nutricional en el paciente.....	113
5.5	Influencia de la función pancreática en el paciente.....	113
5.6	Influencia de la mutación $\Delta F508$	117
5.7	Factores pronósticos.....	121
5.7.1	División de la población a estudio en base al pronóstico.....	121
5.7.2	Análisis bivariado.....	122

5.7.3. Análisis de regresión logística.....	123
6. DISCUSION:.....	127
6.1 Características clínico epidemiológicas.....	127
6.1.1 Sexo y edad de los pacientes estudiados.	130
6.1.2 Métodos de diagnóstico: cribado neonatal.	131
6.1.3 Genética de los pacientes incluidos.....	132
6.1.4 Clínica en periodo neonatal: fleo meconial.	139
6.1.5 Función pulmonar y manifestaciones respiratorias.	140
6.1.6 Función pancreática.....	141
6.1.7 Estado nutricional y tratamiento con enzimas pancreáticas y vitaminas.....	142
6.1.8 Afectación hepática. Tratamiento con ácido ursodesoxicólico.	145
6.1.9 Trasplante pulmonar. Mortalidad.	146
6.2 Impacto del cribado neonatal como método de diagnóstico en la forma de presentación y pronóstico de la enfermedad.....	147
6.3 Influencia de sexo, del estado nutricional, de la función pancreática y de la presencia de la mutación $\Delta F508$ en el curso evolutivo.	159
6.4 Factores pronósticos.	170
6.5 Limitaciones del estudio.....	172
6.5.1 Sesgos de selección.	172
6.5.2 Sesgos de información.....	173
6.5.3 Sesgos de confusión.	173
6.6 Aportaciones del estudio.....	173
6.7 Líneas futuras de investigación.	174
7. CONCLUSIONES:.....	175
8. BIBLIOGRAFÍA:.....	177
9. ANEXOS:.....	203
9.1 Dictamen del Comité de Ética e Investigación Clínica de Galicia.	205
9.2 Conformidad de la dirección del centro.....	207
9.3 Publicaciones derivadas del estudio.	209



LISTADO DE ABREVIATURAS:

ADN	Ácido desoxirribonucleico
ADNasa	Desoxirribonucleasas
AMPc	Adenosín monofosfato-3',5' cíclico
ARN	Ácido ribonucleico
AUDC	Ácido ursodesoxicólico
CA	California
CEIC	Comité Ético de Investigación Clínica
CFTR	Regulador de la Conductancia Transmembrana de Fibrosis Quística (siglas en inglés)
CFTR1	Base de Datos de Mutaciones de Fibrosis Quística (siglas en inglés)
CFTR2	Base de datos de Clínica y Función del Regulador de la Conductancia Transmembrana de Fibrosis Quística (siglas en inglés)
CRD	Cuaderno de Recogida de Datos
DE	Desviación estándar
DIOS	Síndrome Obstructivo Intestinal Distal
dL	Decilitro
DRFQ	Diabetes Relacionada con la FQ
EEUU	Estados Unidos
et al.	Y otros (et alii)
FDA	U. S. Food and Drug Administration (Administración de Medicamentos y Alimentos de EEUU)
Fem.	Femenino
FEV1	Volumen Espiratorio Forzado en el primer segundo
FQ	Fibrosis Quística
g	Gramo
h	Hora
HPLC	Cromatografía líquida de alta eficacia (High Performance Liquid Chromatography)
IC	Intervalo de confianza
IMC	Índice de Masa Corporal

Insuf. Panc.	Insuficientes pancreáticos
Kg	Kilogramo
L	Litro
Masc.	Masculino
mcg	Microgramo
mEq	Miliequivalente
ml	Mililitro
MSD1	Dominio transmembrana 1 de la proteína CFTR
MSD2	Dominio transmembrana 2 de la proteína CFTR
N	Número de pacientes estudiados
NBD1	Dominio enlazador de nucleótidos 1 de la proteína CFTR
NBD2	Dominio enlazador de nucleótidos 2 de la proteína CFTR
ND	No disponible
NS	No estadísticamente significativo
ng	Nanogramo
NGS	Next-Genetaron Sequencing
NS	No estadísticamente significativo
OMS	Organización Mundial de la Salud
OR	Razón de probabilidades (Odds Ratio)
RD	Dominio regulador de la proteína CFTR
Rep.	República
Suf. panc.	Suficientes pancreáticos
TAC	Titular de la Autorización de Comercialización
TIR	Tripsinógeno inmunorreactivo
TM	Subdominio transmembrana helicoidal de la proteína CFTR
UE	Unión Europea
UI	Unidad Internacional
VitA	Vitamina A
VitD	25-OH vitamina D
VitE	Vitamina E
Vs	Versus

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: Representación esquemática de la proteína CFTR. Figura procedente de Mondéjar P. Genética de la fibrosis quística. Con permiso de los autores (33). ...	39
Figura 2: Agrupación de las mutaciones del gen <i>CFTR</i> según diferentes criterios. Figura procedente de Mondéjar P. Genética de la fibrosis quística. Con permiso de los autores (33).....	40
Figura 3: Clases de mutaciones en el gen <i>CFTR</i> . Figura adaptada de Quintana-Gallego E, et al (41) con permiso de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR).	43
Figura 4: Representación de las diferentes clases de mutaciones según cómo y a qué nivel se ve alterada la biosíntesis y función normal de la proteína CFTR en el interior de la célula epitelial. Figura adaptada de Rowe SW, et al (42) Con permiso de los autores.	44
Figura 5: Dispositivo para realización de test de cloro en sudor. Figura procedente de Benítez Mestre AM. Test del Sudor. Con permiso de los autores (118).	57
Figura 6: Forma de actuación de los fármacos correctores y potenciadores del canal CFTR. Figura procedente de la Asociación Fibrosis Quística del País Vasco. Con permiso de los autores (153).	63
Figura 7: Distribución de la edad a la primera consulta en función de diagnóstico por cribado neonatal o por métodos clásicos ($p<0,01$).	80
Figura 8: Distribución de la edad de los pacientes en la primera consulta.	85
Figura 9: Método de diagnóstico y manifestaciones clínicas en los pacientes diagnosticados antes del cribado neonatal.	87
Figura 10: Distribución mutaciones encontradas.	90
Figura 11: Distribución de los valores de cloro en sudor en la muestra de pacientes.....	91
Figura 12: Función pulmonar de los pacientes analizados (FEV1%).	92
Figura 13: Función pulmonar de los pacientes analizados al inicio de la enfermedad (FEV1%) según mayoría de edad o no.	93

Figura 14: Distribución de niveles de vitaminas liposolubles al diagnóstico de los pacientes analizados.	95
Figura 15: Distribución de niveles de hierro y ferritina al diagnóstico de los pacientes analizados.	97
Figura 16: Distribución del estado nutricional, considerando el IMC, al diagnóstico de los pacientes analizados.	98
Figura 17: Tratamiento con lipasa.	99
Figura 18: Función pulmonar de los pacientes analizados en la evolución (FEV1%) según mayoría de edad o no.	100
Figura 19: Distribución de niveles de vitaminas liposolubles A, D y E en la actualidad de los pacientes analizados.	102
Figura 20: Distribución de niveles de hierro y ferritina actuales de los pacientes analizados.	104
Figura 21: Distribución del estado nutricional actual de los pacientes analizados.....	105
Figura 22: Distribución de niveles de cloro en sudor, función pulmonar y tratamiento con 25-OH vitamina D en función del sexo de los pacientes analizados.....	107
Figura 23: Estado nutricional al diagnóstico y en la evolución según la función pancreática.....	115
Figura 24: Función pulmonar actual según la función pancreática ($p=0,006$).	116
Figura 25: Función pancreática según la presencia de la mutación $\Delta F508$ en homocigosis, en heterocigosis o sin dicha mutación ($p<0,01$).	119
Figura 26: Distribución de los pacientes según su buen o mal pronóstico.....	121

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1:	Frecuencia alélica de las 16 variantes genéticas más comunes en Europa según la base de datos ECFSPR (57).....	46
Tabla 2:	Prevalencia de las variantes genéticas de CFTR más frecuentes en España (64).....	47
Tabla 3:	Criterios diagnósticos de Fibrosis Quística (65).....	54
Tabla 4:	Resumen comparación de medias en el análisis estadístico.	77
Tabla 5:	Resumen comparación de distribuciones en el análisis estadístico.	77
Tabla 6:	Edad a la primera consulta según el diagnóstico por cribado neonatal o por métodos clásicos.	79
Tabla 7:	Sexo de los pacientes según el diagnóstico por cribado neonatal o por métodos clásicos.	80
Tabla 8:	Cloro en sudor según el diagnóstico por cribado neonatal o por métodos clásicos.....	81
Tabla 9:	Presencia de la mutación $\Delta F508$ según el diagnóstico por cribado neonatal o por métodos clásicos.....	81
Tabla 10:	Función pulmonar inicial según el diagnóstico por cribado neonatal o por métodos clásicos.	82
Tabla 11:	Niveles séricos de vitaminas A, D, E, hierro y ferritina según el diagnóstico por cribado neonatal o por métodos clásicos.....	82
Tabla 12:	Función pancreática, grasa en heces, estado nutricional al diagnóstico, tratamiento con ácido ursodesoxicólico, trasplante pulmonar y <i>exitus</i> según el diagnóstico por cribado neonatal o por métodos clásicos.	84
Tabla 13:	Frecuencia de presentación de las variantes genéticas encontradas en los alelos estudiados.	89
Tabla 14:	Función pulmonar al diagnóstico.....	91
Tabla 15:	Valores de vitaminas liposolubles A, D y E en la actualidad.....	101

Tabla 16: Pacientes con valores de vitaminas liposolubles fuera de la normalidad (en porcentaje).....	103
Tabla 17: Valores de hierro y ferritina en la actualidad.	104
Tabla 18: Valores de cloro en sudor, función pulmonar y tratamiento con 25-OH vitamina D en función del sexo.....	107
Tabla 19: Niveles de elastasa pancreática, porcentaje de pacientes con y sin tratamiento con enzimas pancreáticas y trasplantes pulmonares realizados según sexo.	110
Tabla 20: Mutación $\Delta F508$ según el sexo.	110
Tabla 21: Valores de función pulmonar inicial y actual en los pacientes diagnosticados por métodos clásicos en función del sexo.	111
Tabla 22: Presencia de la mutación $\Delta F508$ y necesidad de trasplante pulmonar o fallecimiento en los pacientes diagnosticados por métodos clásicos en función del sexo.....	112
Tabla 23: Estado nutricional y necesidad de tratamiento con ácido ursodesoxicólico en los pacientes diagnosticados por métodos clásicos en función del sexo.....	112
Tabla 24: Niveles de vitamina E al diagnóstico en función del IMC corregido para sexo y edad.	113
Tabla 25: Niveles de vitaminas E al diagnóstico y 25-OH vitamina D en la actualidad según la función pancreática.	114
Tabla 26: Función pulmonar actual según la función pancreática.	116
Tabla 27: Edad de la primera consulta en función de la presencia de la mutación $\Delta F508$. ..	117
Tabla 28: Sexo de los pacientes según la presencia de la mutación $\Delta F508$ en homocigosis, heterocigosis o sin dicha mutación.	117
Tabla 29: Niveles de cloro en sudor según la presencia de la mutación $\Delta F508$	118
Tabla 30: Función pulmonar según la presencia de la mutación $\Delta F508$	118
Tabla 31: Tratamiento con ácido ursodesoxicólico, trasplante pulmonar y fallecidos según la presencia de la mutación $\Delta F508$	120
Tabla 32: Pronóstico de la enfermedad según el estado nutricional de los pacientes al diagnóstico de la misma.	122
Tabla 33: Pronóstico de la enfermedad según la función pulmonar al diagnóstico de la enfermedad y el tratamiento con enzimas pancreáticas.	122

Tabla 34: Pronóstico de la enfermedad según la suficiencia pancreática y la necesidad o no de tratamiento con enzimas pancreáticas.....	123
Tabla 35: Análisis de regresión logística (dividida en 3 partes, 5 modelos).	125
Tabla 36: Comparativa de los resultados del estudio actual con el Registro Español (2018) (64) y el Registro Europeo (2019) (57).....	128
Tabla 37: Resumen presentación $\Delta F508$ en los distintos países analizados.....	135
Tabla 38: Resumen presentación G542X en los distintos países analizados.....	139
Tabla 39: Estudios analizados sobre diferencias en pacientes diagnosticados por cribado neonatal y por métodos clásicos.	149
Tabla 40: Edad al diagnóstico en los estudios analizados según diagnóstico por cribado neonatal o por métodos clásicos.	150
Tabla 41: Sexo de los pacientes en los estudios analizados según diagnóstico por cribado neonatal o por métodos clásicos y en el total de pacientes analizados...	152
Tabla 42: Presencia de la mutación $\Delta F508$ en los estudios analizados según diagnóstico por cribado neonatal o por métodos clásicos.....	153
Tabla 43: Presencia de suficiencia e insuficiencia pancreática en los estudios analizados según diagnóstico por cribado neonatal o por métodos clásicos.	156
Tabla 44: Variables clínico-analíticas desfavorables según sexo en los estudios analizados.	166



1. INTRODUCCIÓN

1.1 ANTECEDENTES HISTÓRICOS.

Es muy difícil establecer una fecha para la primera descripción de la Fibrosis Quística (*en adelante, FQ*) tal y como la conocemos. Según trabajos de X. Estivill y su grupo, el gen de la FQ pudo aparecer hace aproximadamente 52.000 años (1). No se poseen testimonios tan antiguos sobre la clínica de la enfermedad, pero mucho antes de que la FQ fuera reconocida por la medicina científica de la época, se conocía ya en los medios populares de algunas regiones del Centro y Norte de Europa, en donde se relacionaba el sudor salado de los bebés con su muerte prematura, consecuencia de un embrujo. La primera documentación escrita que relaciona el sabor salado con una posible enfermedad, es un manuscrito alemán del siglo XV, el *Codex Latinus Monacensis 849* (actualmente en la biblioteca estatal de Baviera).

Podemos considerar que la primera descripción histopatológica de la FQ la realizó Pieter Paaw (Holanda). En 1595 realizó la autopsia a una niña de 11 años que se suponía estaba hechizada, concluyendo que la causa de la muerte había sido en realidad un problema pancreático (2).

Georg Seger describió en 1673, en Polonia, a una niña que había presentado síntomas de fiebre, vómitos, diarrea, dificultades para ganar peso e inanición prolongada cuya autopsia reveló un páncreas endurecido y cirrótico. Es una de las primeras historias clínicas de la enfermedad.

En 1838 una autopsia realizada por el vienés Carl von Rokitansky en Austria a un feto humano nacido sin vida en el séptimo mes de embarazo, reveló lo que debía ser un íleo meconial.

En 1936 Guido Fanconi (Suiza) estableció una relación entre la afectación pancreática y las bronquiectasias como elementos característicos de la FQ (3). El término “Fibrosis Quística” (del páncreas) apareció en 1938, cuando la patóloga estadounidense Dorothy H. Anderson (en autopsias de lactantes y niños) dio una descripción comprensible de los síntomas de la FQ y de daños en órganos que siempre incluían la destrucción del páncreas y frecuentemente infección y daño en el parénquima pulmonar (4).

Farber utilizó por primera vez el término “mucoviscidosis” para referirse a esta patología en 1943. En la misma, los sistemas ductales de los órganos afectados acababan generalmente siendo ocluidos por secreciones anormalmente espesas (5).

La primera información sobre las bases genéticas de la FQ se obtuvo en 1946. Tras examinar el patrón de herencia en las familias, Anderson y Hodges concluyeron que se trataba de una condición recesiva, probablemente causada por una mutación en un único gen (monogénica) (6).

Gracias a una ola de calor que se produjo en Nueva York en 1953 se llegó al desarrollo del test clásico para el diagnóstico de la FQ, la medición del contenido de cloruro en el sudor por estimulación mediante iontoforesis con pilocarpina (7). Esto fue posible gracias a Paul A. Di Sant’Agnese, que fue quien observó la pérdida excesiva de sal en el sudor de los pacientes con FQ (8).

En 1956 Allen indicó el patrón de herencia autosómico recesivo de la FQ (9), que fue confirmado en 1973 por Conneally (10).

La primera referencia a la FQ recogida en Anales Españoles de Pediatría la encontramos en una conferencia celebrada el 15 de febrero de 1969 en el Colegio de Médicos de Palma de Mallorca con el tema *Mucoviscidosis* (2).

Se localizó por primera vez el gen *CFTR* (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator), en el cromosoma 7 en 1985. Se identificó definitivamente el gen *CFTR* mediante clonaje posicional a finales de la misma década, gracias a Lap-Chee Tsui y John Riordan junto con Francis S. Collins et al. (11, 12, 13).

1.2 CONCEPTO Y EPIDEMIOLOGÍA.

La FQ es la enfermedad autosómica recesiva grave más frecuente en la población caucásica. Está caracterizada por la producción de sudor con un alto contenido en sales y de secreciones mucosas con una viscosidad más alta de lo normal. La incidencia es muy variable, variando incluso dentro de cada país. Es más común en las poblaciones europeas y norteamericanas. En la población general, la frecuencia de individuos portadores de esta enfermedad se encuentra entre 1/25 y 1/30. La mayor prevalencia sucede en la raza caucásica. La proporción es de 1/3.000 caucásicos, 1/9.200 hispanos, 1/10.900 nativos americanos,

1/15.000 afroamericanos y 1/35.000 estadounidenses de origen asiático (14, 15). En España se estima una frecuencia que oscila entre 1/2.810 y 1/3.743 recién nacidos (16,17).

La FQ está causada por mutaciones en el gen regulador de la conductancia transmembrana (*CFTR*) (11, 13). Se han descrito hasta octubre de 2020, 2.102 mutaciones en *CFTR* en la base de datos de mutaciones del *CFTR* (18). De estas mutaciones descritas, 1.677 son causantes de enfermedad, 269 (12,86%) son polimorfismos y se desconocen las consecuencias funcionales de 149 (7,12%). Como no todas son mutaciones patogénicas, sería más correcto llamarlas variantes genéticas.

CFTR ocupa cerca de 190 kb a nivel genómico y está constituido por 27 exones (12, 19). La proteína CFTR es una proteína transmembrana glicosilada de una longitud de 1.480 aminoácidos (11), que funciona como canal de cloro (20, 21). El gen está situado en el brazo largo del cromosoma 7 y se compone de dos alelos situados en los loci (7q31) de cada cromosoma homólogo que forman el par. CFTR se expresa en células epiteliales de tejidos exocrinos, como los pulmones, el páncreas, las glándulas sudoríparas y los conductos deferentes. Además de su función como canal de cloro, regula también otras proteínas. CFTR forma parte de una compleja red, el *interactoma* CFTR. Por ejemplo, tiene influencia en el transporte de HCO_3^- (22). Debido a estas mutaciones, la proteína CFTR sufre alteraciones que provocan cambios en las características de las secreciones exocrinas, se produce sudor con alto contenido en sales (riesgo de deshidratación hipotónica) y secreciones mucosas de viscosidad elevada (causan obstrucciones, infecciones, daño en los órganos que las producen...).

Es una enfermedad recesiva, por tanto sólo se desarrollará cuando existan variantes patogénicas en los dos alelos del gen *CFTR*. Un enfermo con FQ puede portar la misma variante en el gen *CFTR* en ambos alelos, y se denominará homocigoto para esa variante, o dos variantes diferentes en cada alelo y se denominará heterocigoto compuesto para esas dos variantes. Cuando se encuentra la variante patogénica sólo en un alelo del gen *CFTR*, la persona es portadora de FQ y no expresará la enfermedad (23).

La FQ es una enfermedad crónica progresiva que suele aparecer durante la infancia temprana o en el nacimiento (íleo meconial). Las principales manifestaciones se dan en el aparato respiratorio (bronquitis), en el páncreas (insuficiencia pancreática, diabetes,

pancreatitis), en el intestino (obstrucción intestinal) o en el hígado (cirrosis). En el caso de los varones la esterilidad también es frecuente. La forma más común de FQ se asocia a síntomas respiratorios, problemas digestivos y anomalías en el crecimiento. Se han dado casos de aparición tardía, que suelen ser menos graves que los de inicio temprano (24).

1.3 ESTRUCTURA, FUNCIÓN Y REGULACIÓN DE LA PROTEÍNA CFTR.

La proteína CFTR está formada por dos dominios transmembrana (MSD1 y MSD2), con seis subdominios transmembrana helicoidales (TM) (25), dos dominios enlazadores de nucleótidos (NBD1 y NBD2) y un dominio regulador (RD). La componen un total de 5 dominios (Figura 1). Se localiza integrada en la membrana y forma el canal de intercambio de iones de cloro (26). La mayoría de los canales de este tipo sólo poseen 4 dominios. El dominio regulador es el que marca la diferencia y el que dota a esta proteína de mayores capacidades reguladoras que otros canales iónicos. Las modificaciones en este dominio regulador son las que controlan el flujo de Cl^- a través de la membrana.

Esta glicoproteína está codificada por un gen localizado en el brazo largo del cromosoma 7 (7q31), como comentamos anteriormente. Gen que fue clonado por primera vez en 1989. Esta proteína transmembrana que funciona como un canal de cloro regulado por AMPc fue denominada “regulador de la conductancia transmembrana FQ” o CFTR (26).

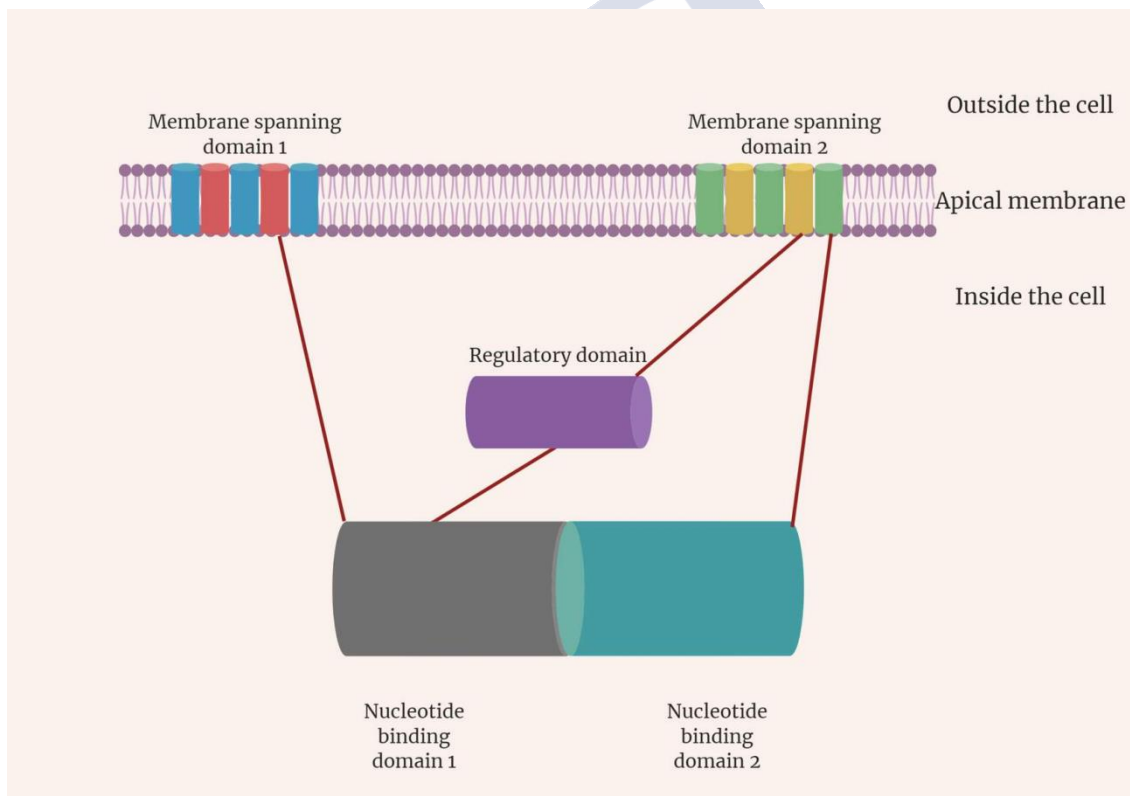
La apertura y cierre del canal formado por CFTR está controlado por estímulos hormonales, cuyo efecto se ejerce elevando la concentración intracelular de AMPc. El AMPc activa una proteína quinasa A, la cual a su vez fosforila a otras proteínas que son activadas o inactivadas por esta fosforilación. La fosforilación ocurre en el RD (26). Las fracciones TM6 y TM12 del MSD1 forman el poro del canal y la TM6 actúa como el filtro selectivo, (27) que es el que dota a CFTR de una capacidad selectiva mayor que la de otros canales iónicos.

En definitiva, esta proteína interviene en el paso del ión cloro a través de las membranas celulares y su deficiencia altera la producción de sudor, jugos gástricos y moco (28). Como su propio nombre indica, CFTR no es sólo un canal, es un regulador de la conductancia transmembrana de otros canales o transportador de otras moléculas.

Funciones de la proteína CFTR (29, 12, 30, 31, 32):

- Equilibrio del agua
- Mecanismo de defensa
- Propiedades de ligazón de *Pseudomonas aeruginosa*
- Acción sobre canales de sodio sensibles
- Acción sobre la rectificación de canales de cloro
- Acción sobre los canales de potasio
- Acción sobre los canales de bicarbonato
- Acción sobre canales de acuaporina
- Activación de las betadefensinas humanas-1

Figura 1: Representación esquemática de la proteína CFTR. Figura procedente de Mondéjar P. Genética de la fibrosis quística. Con permiso de los autores (33).



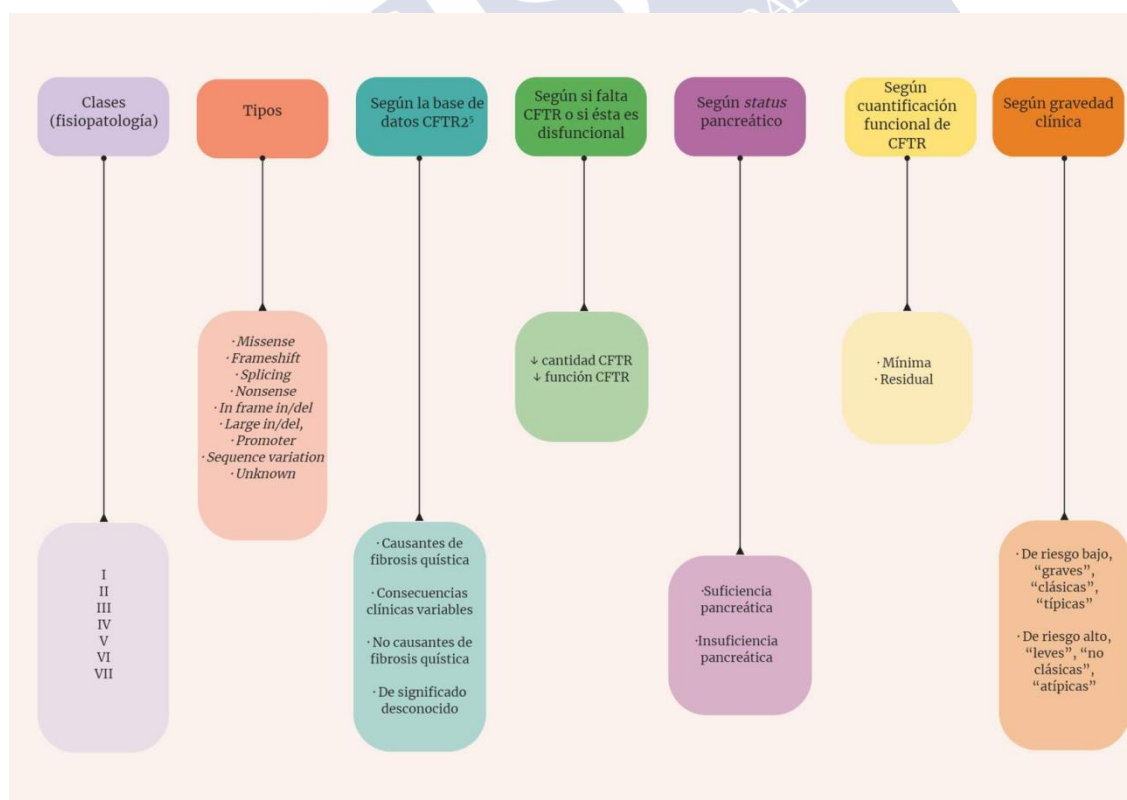
1.4 MUTACIONES Y RELACIÓN GENOTIPO-FENOTIPO.

La mayoría de las mutaciones causantes de enfermedad son mutaciones mínimas puntuales que sólo afectan a un nucleótido. En las bases de datos un 40,7% de las mutaciones son mutaciones sin sentido, el 16,1% son inserciones/deleciones que cambian la pauta de

lectura, el 12% afectan al procesamiento del ARN, el 8,5% son mutaciones de parada y un 2,0% son delecciones/inserciones sin cambio de pauta. Sólo un 2,6% de las mutaciones son inserciones o delecciones grandes que abarcan uno o más exones. Se ha descrito un 0,8% de mutaciones en el promotor (18, 34). La gran diversidad de variantes genéticas encontradas en el gen *CFTR* complica el diagnóstico molecular así como los casos frontera, en los que la mezcla de mutaciones hace que los valores de TIR estén próximos a la normalidad. No hay una correlación clara entre el genotipo y el fenotipo (35, 36). Además de la heterogeneidad alélica y de la ocurrencia de mutaciones múltiples en el mismo gen, una amplia gama de factores puede influir en el fenotipo, incluyendo el ambiente y genes modificantes de la enfermedad.

El gran número de variantes genéticas existentes lleva a un número elevado de genotipos (37). Para facilitar la interpretación en el paciente se han agrupado las mutaciones según diferentes puntos de vista (Figuras 2, 3 y 4):

Figura 2: Agrupación de las mutaciones del gen *CFTR* según diferentes criterios. Figura procedente de Mondéjar P. Genética de la fibrosis quística. Con permiso de los autores (33).



CFTR: Regulador de la Conductancia Transmembrana de Fibrosis Quística (siglas en inglés); *CFTR2*: Base de datos de Clínica y Función del Regulador de la Conductancia Transmembrana de Fibrosis Quística (siglas en inglés).

- Dependiendo del efecto a nivel de la proteína (38 - 42):
 - Clase I: Defecto en la síntesis. Dan como resultado ausencia de síntesis de CFTR, debido a alteraciones en el ARN, mutaciones parada que derivan en proteínas truncadas e inestables o mutaciones que cambian la pauta de lectura (inserciones y deleciones). Entre el 5-10% de las mutaciones del gen *CFTR* son debidas a este defecto y se nombran con un “X”. Ejemplos: G542X, W1282X, R553X. La mutación G542X es la mutación más frecuente en España después de la $\Delta F508$ (41).
 - Clase II: Defecto en el procesamiento. Dan como resultado proteínas CFTR que no consiguen madurar y son degradadas. El efecto final es la ausencia de proteínas CFTR en la membrana apical de las células. Son las mutaciones más frecuentes, encontrándose en el 70% de los pacientes. Aquí se encuentra la mutación más común en todos los grupos étnicos (42), la $\Delta F508$ (consiste en la deleción de 3 pares de bases, lo que da lugar a la pérdida de la fenilalanina en la posición 508 del gen). Ejemplos: $\Delta F508$, N1303K, I507del.
 - Clase III: Defecto en la regulación. Dan como resultado proteínas maduras que alcanzan la membrana apical de la célula, pero que provocan una alteración en la regulación del canal de cloro, resistencia a la fosforilación/defosforilación. Ejemplos: G551D (mutación más frecuente de las de clase III), S549N, V520F, R117H.
 - Clase IV: Defecto en la conductancia. Dan como resultado canales CFTR con propiedades conductoras anormales por mutaciones en el poro de conductividad. Sólo conservan cierta función residual. Ejemplos: R117H, D1152H, R347P.
 - Clase V: Defecto parcial en la producción o en el procesamiento (ensamblaje). Afectan a la estabilidad del ARN mensajero. Dan como resultado una cantidad escasa de proteínas CFTR funcionantes. Ejemplos: 3849+10kbC->T, 2789+5G->A, A455E.
 - Clase VII: No hay síntesis de la proteína por grandes deleciones o duplicaciones del gen. Ejemplo: CFTRdele10-21 (41, 42).

Se consideran mutaciones graves las de clase I, II y III y mutaciones leves las de clases IV y V. Generalmente los pacientes homocigotos para mutaciones de clases

I-III presentan insuficiencia pancreática, íleo meconial con mayor frecuencia, mortalidad prematura, peor estado pulmonar y nutricional y enfermedad hepática. Algunas mutaciones pueden tener propiedades de varias clases. Las clases IV–V suelen asociarse con mejor función pulmonar, suficiencia pancreática y mayor supervivencia. En casos en los que aparecen mutaciones de clase I–III combinadas con mutaciones de clase IV–V, fenotípicamente predominan las características propias de las clases IV–V (31, 43, 44).

- Según la frecuencia:
 - La mutación más común: $\Delta F508$ fue la primera mutación identificada y se encuentra aproximadamente en el 70% de los alelos en las poblaciones caucásicas. (45, 46).
 - Mutaciones menos frecuentes: grupo de aproximadamente 20 mutaciones *poco frecuentes* que ocurren mundialmente en una frecuencia de 0,1% ó superior. La frecuencia relativa de cada mutación depende de la población, con algunas mutaciones que llegan al 5% de los alelos en algunos grupos (46).
 - Mutaciones raras: El resto de las mutaciones son denominadas como *mutaciones raras*. Sin embargo, cerca de 30 mutaciones tienen una frecuencia apreciable (mayor al 0,1%) en poblaciones específicas como resultado seguramente de un efecto fundador (el efecto fundador es la reducción en la variación genética que se produce cuando un pequeño subconjunto de una población grande se utiliza para establecer una nueva colonia). Un ejemplo sería la mutación Y122X que representa el 48% de los alelos FQ en las Islas Reunión (Francia), pero es extraña en otros lugares (47).
- Según su potencial para causar enfermedad (48, 49):
 - Causante de FQ: $\Delta F508$; principalmente mutaciones “*missense*”, “*frameshit*,” “*splicing*” (*invariant dinucleotide*): G542X, R553X, W1282X, 2183AA>G, 3659delC, 1717- 1G>A, 3120+1G>A; mutaciones “*missense*” que afectan de forma grave a la síntesis o funcionamiento de CFRT: G551D, N1303K, R347P 2789+5G>A, 3849+10kbC>T, 3272-26A>G, L206Wa, D1152Ha, (TG)13(T)5.

- Enfermedades relacionadas/ asociadas a CFTR; L206Wa, D1152Ha, (TG)13(T)5a [R117H;(T)7], (TG)12(T)5, L997F, V562I, [R668C;G576A;D443Y], [R74W;D1270N] (TG)11(T)5b, S1235Rb.
- Relevancia clínica desconocida, incierta o no probada: principalmente mutaciones “*missense*”; G622D, R170H, V938G, I125T; mutaciones “*splice*” generalmente aceptadas: 406-6T4C, 2752- 26A>G, 3601-17T>C.
- Sin consecuencias clínicas: 875+40A>G, M470V (1540A>G), I506V (1648A>G), F508C (1655T>G), 1716G>A, 2694T>G, 4002A>G, 2752-15G>C (TG)11(T)5b, S1235Rb. (49)

Las mutaciones en el gen *CFTR* además de provocar FQ también están involucradas en otras enfermedades, son las que se conocen como “enfermedades relacionadas con CFTR” (50). Son ejemplos de estas enfermedades la agenesia congénita bilateral de los vasos deferentes (AcBVd), bronquiectasias diseminadas y pancreatitis crónica idiopática.

Figura 3: Clases de mutaciones en el gen *CFTR*. Figura adaptada de Quintana-Gallego E, et al (41) con permiso de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR).

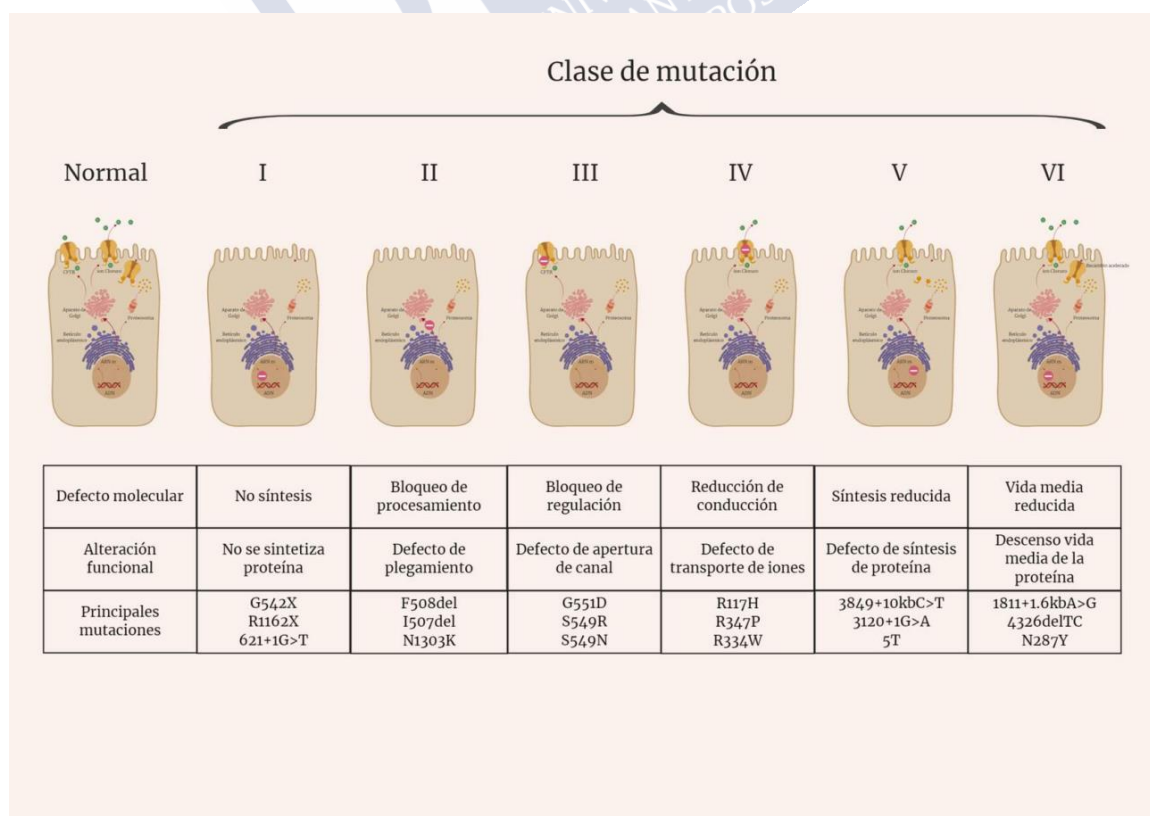
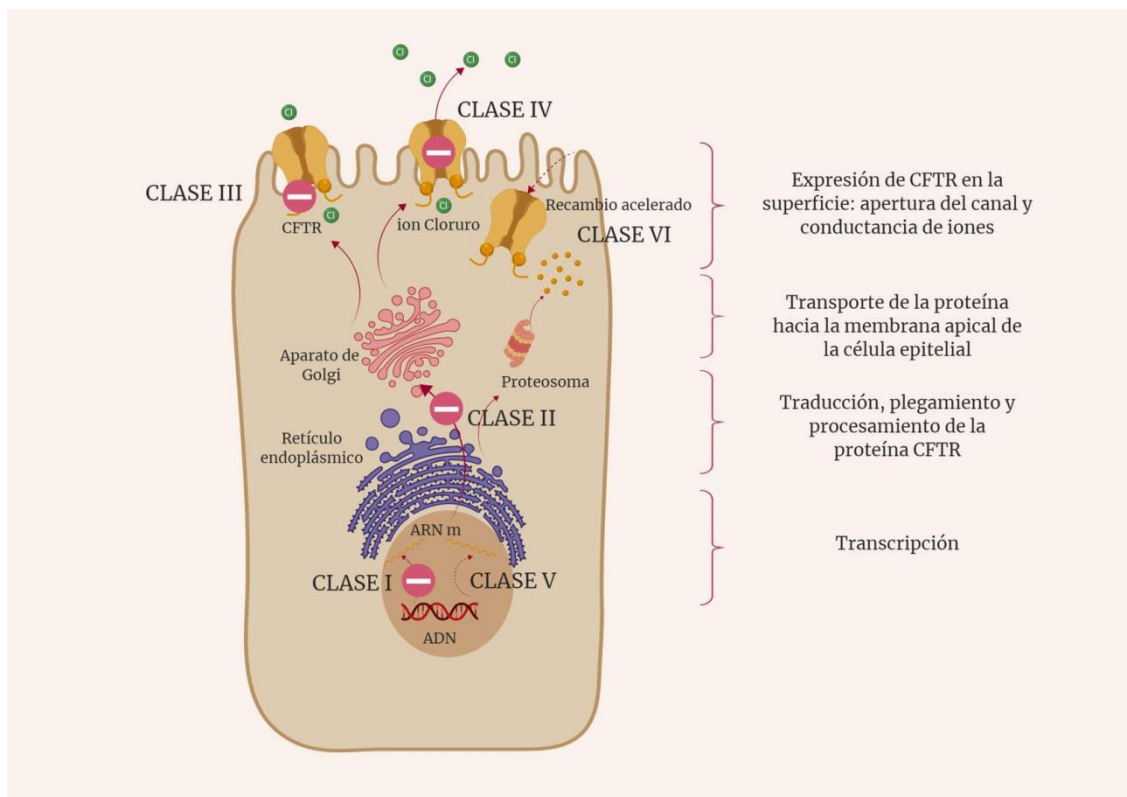


Figura 4: Representación de las diferentes clases de mutaciones según cómo y a qué nivel se ve alterada la biosíntesis y función normal de la proteína CFTR en el interior de la célula epitelial.
Figura adaptada de Rowe SW, et al (42) Con permiso de los autores.



ADN: Ácido desoxirribonucleico; ARN: Ácido ribonucleico; CFTR: Regulador de la Conductancia Transmembrana de Fibrosis Quística (siglas en inglés).

La clasificación de las variantes genéticas es muy útil, pero también tiene limitaciones:

- mutaciones de una misma clase producen efectos de diferente intensidad (51, 52)
- algunas mutaciones producen más de un defecto

La relación entre las mutaciones del gen *CFTR* y los síntomas de la FQ es compleja y variable, ya que existen muchas mutaciones y grados de intensidad de la enfermedad (53). En ocasiones, los síntomas pueden ser menores y pasar desapercibidos durante mucho tiempo. La existencia de esta amplia heterogeneidad de fenotipos puede deberse a distintos factores como el genotipo *CFTR* (copia de los dos alelos *CFTR* que porte el individuo), genes modificadores (genes que afectan a otros genes o la expresión fenotípica) y factores ambientales en los que se incluirían también los efectos del tratamiento (54). Un ejemplo de los beneficios de los tratamientos es el aumento en la supervivencia de los pacientes en las últimas cinco décadas. El control de la nutrición, el tratamiento con enzimas pancreáticas, la fisioterapia pulmonar, el

control de las infecciones respiratorias... Todo ello también modifica el desarrollo de la enfermedad y contribuye a que con un mismo genotipo el fenotipo pueda ser diferente. Al mismo tiempo, pacientes con el mismo genotipo para *CFTR* y similares tratamientos también pueden presentar distinta evolución y distinto pronóstico. La relación genotipo-fenotipo puede utilizarse para ver el comportamiento de ciertas poblaciones con un determinado genotipo, pero de ninguna manera puede utilizarse para extraer conclusiones a nivel individual (54). El impacto relativo genotipo-fenotipo es órgano específico. Los vasos deferentes son los más sensibles a una leve reducción de la función de *CFTR* y los pulmones los menos influenciados (36). Los pacientes homocigotos para $\Delta F508$ tienen mayores manifestaciones clínicas, comparados con los heterocigotos o con los que no presentan dicha mutación (31, 55, 56). Las mutaciones de clase I-III provocan unas manifestaciones clínicas más severas que las de clase IV-V.

1.4.1. Distribución geográfica de las variantes genéticas de *CFTR*.

La variante genética más frecuente a nivel mundial es la $\Delta F508$, en la que hay una delección de tres nucleótidos en el exón 10; el gen mutante codifica una proteína que carece de fenilalanina en la posición 508, y es el responsable del 60,75% de los alelos incluidos en el Registro Europeo de FQ publicado en 2019 (57). Esta mutación presenta una gran dispersión geográfica y un gradiente negativo noroeste-sureste en Europa (1, 58, 59). Presenta una frecuencia del 70% en Europa central, norte, oeste y noreste; en Dinamarca presenta una frecuencia del 82,57% (hasta el 100% en las islas Feroe), en Italia del 50% y en Turquía solo del 23,94% (53, 57). El resto de variantes genéticas tienen una frecuencia de presentación muy heterogénea (Tabla 1). Hay menos de 20 variantes genéticas que alcancen una frecuencia superior al 0,1% a lo largo del mundo (60, 61), sin embargo algunas variantes genéticas pueden alcanzar una frecuencia mayor en determinadas poblaciones, debido al efecto fundador en aislamientos religiosos, étnicos o geográficos. Un ejemplo sería la variante W1282X, que constituye el 48% de los alelos FQ de los judíos Ashkenazi, pero sólo el 2% de total de alelos FQ (54). La mayoría de las variantes genéticas de *CFTR* se han asociado con poblaciones derivadas de Europa. Por ejemplo, la variante genética G542X es más frecuente en el sur de Europa, encontrándose la mayor frecuencia en la República de Macedonia (6,02%) y siendo apenas encontrada en Irlanda, Rusia, en los países Escandinavos o en los países Bálticos. La variante N1003K es más frecuente en los países del sur y este de Europa (Italia 5,62%) y rara en el norte de Europa. La variante G551D es más frecuente en Irlanda

(8,78%) y Reino Unido (3,02%) siendo en el sur de Europa una variante genética rara, encontrándose en menos del 0,2% de los casos (54, 57).

Tabla 1: Frecuencia alélica de las 16 variantes genéticas más comunes en Europa según la base de datos ECFSPR (57).

VARIANTE GENÉTICA	Frecuencia de presentación (%)	País con mayor frecuencia (%)
ΔF508	60,75	Dinamarca (82,57)
G542X	2,69	Rep. Macedonia (6,02)
N1303K	2,14	Italia (5,62)
G551D	1,32	Irlanda (8,78)
W1282X	1,07	Israel (23,28)
R117H	1,05	Irlanda (2,80)
2789+5G->A	0,97	Turquía (3,91)
3849+10kbC->T	0,87	Lituania (16,67)
1717-1G->A	0,87	Suiza (3,06)
R553X	0,83	Luxemburgo (3,13)
CFTRdele2,3	0,82	Rep. Checa (6,34)
621+1G->T	0,65	Grecia (6,14)
2183delAA->G	0,63	Turquía (4,23)
R1162X	0,52	Eslovenia (4,00)
D1152H	0,54	Israel (5,12)
R347P	0,50	Luxemburgo (3,13)

Rep.: República.

España es una población con una elevada heterogeneidad en la distribución de las variantes genéticas más predominantes, con claras diferencias entre el sur, el norte y el área mediterránea (62, 63). Un análisis de la distribución geográfica de más de 200 variantes genéticas para la FQ en diversas poblaciones europeas ha detectado que la región mediterránea presenta el nivel más elevado de heterogeneidad genética (1). Un estudio realizado en España en el año 1997 (63), confirmó estos datos con 75 variantes genéticas identificadas que representan el 90,2% de los alelos de FQ en España. De ellas, sólo 10 presentaron una frecuencia superior al 1%, que describieron el 74,2% del total de los alelos de la FQ. Las dos mutaciones más frecuentes son la ΔF508 (53,2%) y la G542X (8,43%), encontraron además siete variantes genéticas no descritas con anterioridad (G85V,

711+3A→T, T582R, E692X, R851L, F1074L, Q1281X), así como tres variantes del ADN en el gen *CFTR*, dos en las regiones intrónicas (406-112A/T, 3850-129T/C) y una en la región codificadora (741C/T). Estos resultados ponen de manifiesto la gran heterogeneidad de la población española (Tabla 2) y la necesidad de un análisis muy amplio para caracterizar al 90% de los alelos para la FQ.

Prevalencia de las variantes genéticas de *CFTR* más frecuentes en España:

Tabla 2: Prevalencia de las variantes genéticas de *CFTR* más frecuentes en España (64).

Variante genética:	Frecuencia de presentación (%)
ΔF508	51,16
Desconocida	6,17
G542X	5,96
R334W	2,74
N1303K	2,66
L206W	2,22
I507del	1,40
2789+5G->A	1,37
2183AA->G	1,00
Q890X	0,98
1811+1.6KbA->G	0,92
R1162X	0,87
G85E	0,82
711+1G->T	0,79
R1066C	0,74
V232D	0,71
3272-26A->G	0,69
712-1G->A	0,69
1609delCA	0,63
3849+10kbC->T	0,61
621+1G->T	0,53
W1282X	0,53

1.5 MANIFESTACIONES CLÍNICAS.

Una característica muy importante de la FQ es su gran variabilidad. Afecta a los epitelios de diferentes órganos, dando lugar a diversidad de manifestaciones clínicas. Aunque el páncreas y los pulmones son los más afectados, también se pueden ver afectados otros órganos como el hígado, el intestino delgado, las glándulas paratiroides, las glándulas sudoríparas o los órganos reproductivos (24).

Los síntomas más comunes son las infecciones pulmonares persistentes, la insuficiencia pancreática y los niveles elevados de cloro en sudor.

Se divide la FQ en dos tipos según las manifestaciones de la enfermedad (65).

- La FQ Clásica, se diagnostica cuando un paciente presenta sintomatología clínica en al menos un órgano y niveles de cloro en sudor elevados (≥ 60 mEq/L). La mayoría de estos pacientes presentan manifestaciones clínicas en varios órganos.

- La FQ No Clásica, es la que se presenta en aproximadamente el 2% de los pacientes. Estos pacientes cumplen los criterios diagnósticos, pero presentan valores de cloro en sudor normales o intermedios. En estos pacientes el diagnóstico es confirmado mediante análisis del ADN o por las medidas de la diferencia de potencial nasal. Suele ser una forma más benigna de la enfermedad.

1.5.1 Patología respiratoria.

La afectación pulmonar es la primera causa de morbi-mortalidad en los pacientes con FQ. Las manifestaciones en las vías respiratorias están presentes en más del 90% de los pacientes (66). La acumulación de moco en el árbol respiratorio favorece la obstrucción bronquial y las infecciones respiratorias. La viscosidad de las secreciones aumenta debido a que a consecuencia de la inflamación estimulada por la infección, los leucocitos y neutrófilos atraídos a la zona liberan su contenido en ADN al ser destruidos y consecuentemente se aumenta la viscosidad de las secreciones. Las infecciones reiteradas producen un deterioro progresivo de la función pulmonar, pudiendo producirse bronquiectasias de forma frecuente. Las bacterias oportunistas que colonizan las vías aéreas juegan el papel más importante para el agravamiento de la enfermedad pulmonar. Son frecuentes infecciones bacterianas por *Burkholderia cepacia*, *Haemophilus influenzae* o *Staphylococcus aureus* que generalmente se cronifican cuando aparece *Pseudomonas aeruginosa*, difícil de erradicar a pesar de la terapia

antibiótica existente (67). La infección endobronquial más frecuente es la producida por la bacteria *Pseudomona aeruginosa*. Se caracteriza por su multirresistencia a los antimicrobianos y se asocia a un gran deterioro pulmonar y muerte. A los 17 años, cerca del 70 % de los afectados presentan esta bacteria en sus cultivos de esputo (68). La infección y colonización de las vías respiratorias por *Pseudomona aeruginosa* se ha relacionado con las exacerbaciones de la enfermedad pulmonar y con el deterioro progresivo de la función pulmonar (69). También pueden darse colonizaciones por hongos o micobacterias, aunque son menos frecuentes. El modo exacto por el que se adquieren estas bacterias todavía no se conoce con exactitud habiéndose sugerido la posibilidad de contagio entre pacientes (70). Son comunes en los pacientes con FQ las complicaciones respiratorias. La radiografía de tórax puede mostrar zonas de enfisema pulmonar, pulmones hiperinsuflados, diafragmas aplanados y atelectasias lobulares. Pueden producirse complicaciones en fases avanzadas de la enfermedad como neumotórax, hemoptisis, insuficiencia respiratoria y cor pulmonare (principal causa de muerte en estos pacientes) (24, 67). Los problemas respiratorios son la causa de la muerte en el 90% de afectados con FQ.

1.5.2 Patología digestiva.

En el aparato digestivo, la afectación pancreática es la que causa la mayor sintomatología, aunque se ve afectado también el intestino delgado y el árbol biliar (71). La afectación del páncreas es progresiva y puede derivar en insuficiencia pancreática. Este suceso conlleva a una malabsorción, retraso en el crecimiento y signos de malnutrición. La insuficiencia pancreática exocrina se observa en un 80-90% de los pacientes (72). La secreción pancreática está compuesta por cloro, bicarbonato y agua. En la FQ hay una disminución en el volumen de dicha secreción y en la concentración de bicarbonato, lo cual provoca un retardo en el flujo de la secreción y de las proenzimas digestivas a través de los conductos intrapancreáticos. Esto ocasiona una activación prematura de las enzimas originando daño en el tejido pancreático por destrucción de las células acinares. El daño crónico da lugar a la fibrosis del páncreas y a la insuficiencia pancreática exocrina (73). Al no existir CFTR en los islotes de Langerhans, la afectación de éstos se produce por la fibrosis y las alteraciones vecinales. Por esto, los pacientes con insuficiencia pancreática exocrina a veces también desarrollan disfunciones en el páncreas endocrino, pudiendo dar lugar a intolerancia a la glucosa y diabetes. La diabetes relacionada con la FQ (DRFQ) se produce

más en adolescentes y adultos con la enfermedad agravada, con reagudizaciones progresivas y peor función pulmonar y estados de malnutrición. Está presente en el 5-10% de los niños, en un 25% de los adolescentes, en un 30-40% de los adultos jóvenes y en un 70% de los pacientes que alcanzan los 50 años de edad (74).

La insuficiencia pancreática se manifiesta por una disminución o ausencia en la producción de enzimas pancreáticas exocrinas como la amilasa, proteasas, lipasa, colipasa y fosfolipasas (75). De esta forma, la insuficiencia pancreática origina malabsorción de grasas, que se evidencia clínicamente por dolor abdominal, esteatorrea, flatulencias, diarrea y disminución en la absorción de vitaminas liposolubles (76). Se estima que la función enzimática del páncreas debe disminuir a menos del 3% de lo normal para que se originen datos clínicos de insuficiencia pancreática (73, 75, 76). El páncreas normal segrega unas 600.000 UI de lipasa al día. Para prevenir la esteatorrea tras una comida típica (que contiene unos 20 g de grasa), deben liberarse al intestino delgado al menos 30.000 UI de lipasa (equivalente al 10-15% de la secreción normal de lipasa pancreática postprandial) (77). Al progresar la insuficiencia pancreática, la actividad de la lipasa disminuye más rápidamente que la de la amilasa y la proteasa; tanto la lipasa pancreática como la contenida en los preparados comerciales son destruidas más fácilmente por el pH ácido gástrico que la amilasa y la proteasa (78), por ello, la esteatorrea resulta más fácil de corregir que la esteatorrea. Pese a una muy reducida secreción de la lipasa pancreática, se absorbe hasta un 60% de la grasa de la dieta (79) gracias a la actividad de la lipasa lingual, de la gástrica y de la colipasa pancreática (80).

El 85% de los pacientes con FQ tienen manifestaciones clínicas de insuficiencia pancreática (81), en clara relación con el genotipo $\Delta F508$, aunque otras variantes genéticas también cursan con esteatorrea.

Los pacientes con FQ que cursan con suficiencia pancreática no tienen una función pancreática normal. Producen una secreción pancreática con baja concentración de bicarbonato, pero con una cantidad suficiente de enzimas, que evitan el desarrollo de esteatorrea (82).

Diferentes estudios han señalado que los pacientes que cursan con insuficiencia pancreática se diagnostican a una edad más temprana y cursan con cuadros clínicos más graves que los pacientes suficientes pancreáticos. La insuficiencia pancreática es la manifestación clínica que se correlaciona con mayor fuerza con el genotipo (22, 36, 51).

Datos obtenidos del Registro de la Fundación de Fibrosis Quística revelan que los pacientes suficientes pancreáticos tienen una esperanza de vida 20 años mayor que los pacientes que desarrollan insuficiencia (64).

Los pacientes con FQ pueden presentar cuadros de pancreatitis aguda, pancreatitis aguda de repetición y pancreatitis crónica. Esto puede orientar al diagnóstico de la enfermedad en pacientes adultos o con cuadros clínicos leves o atípicos de FQ (83–85). Según estudios previos, en un 10% de los pacientes con FQ suficientes pancreáticos se desarrollan pancreatitis, mientras que es raro que se desarrollen en los insuficientes pancreáticos (84).

Aproximadamente el 10-20% de los neonatos con FQ presenta en el momento del nacimiento íleo meconial (86, 87). Entre el 80% y el 90% de los niños con íleo meconial tienen FQ, aunque entre los prematuros hay más probabilidades de que ese íleo meconial no esté relacionado con FQ (87, 88). En niños de edades más avanzadas y adultos, pueden darse episodios de obstrucción intestinal conocidos como Síndrome Obstrutivo Intestinal Distal (DIOS). Ocurre aproximadamente en el 15% de los pacientes adultos con FQ. Estos pacientes presentan cuadros recurrentes de obstrucción intestinal de grado variable a nivel del íleo cecal (86). Para su tratamiento se administra Golytely® o contraste hidrosoluble oral o en forma de enemas.

En el pasado, aproximadamente el 20% de los pacientes con FQ presentaban prolapso rectal (89), mientras que en la actualidad apenas ocurre. Su aparición está relacionada con problemas de estreñimiento y malnutrición y la no utilización de una terapia efectiva con enzimas pancreáticas. Probablemente se haya reducido su aparición gracias a los diagnósticos precoces y al establecimiento de una buena terapia con enzimas pancreáticas.

Respecto a los problemas hepáticos, éstos se han relacionado con la obstrucción de los conductos biliares debido a las secreciones biliares espesas (90). No se sabe con exactitud las razones que hacen que ciertos pacientes con FQ padezcan enfermedad hepática y otros no. Aunque generalmente la patología hepática se encuentra asociada a insuficiencia pancreática, se han descrito casos en los que es compatible con suficiencia pancreática (91). Ya en la descripción inicial de la enfermedad se hacía mención a la afectación hepática. El aumento en la esperanza de vida de los pacientes hace que cada vez cobre más importancia esta afectación, constituyendo en la actualidad la tercera causa de muerte (57, 92). Menos del 5% de los pacientes desarrollan una hepatopatía sintomática, sin embargo en estudios de autopsias se ha encontrado cirrosis hepáticas en más del 50% de los casos (93). Se ha encontrado

cirrosis hepática focal en el 10% de las autopsias de niños menores de 10 años, en el 27% de niños mayores de 10 años y en el 72% de adultos diagnosticados en la infancia (94, 95).

1.5.3 Patología nutricional.

Es muy frecuente encontrarse problemas de malnutrición en niños con FQ. El déficit de enzimas pancreáticas provoca malabsorción de nutrientes. No se absorben bien las proteínas ni las grasas, lo que conduce a una carencia vitamínica, especialmente de las vitaminas liposolubles A, D, E y K (96, 97). Esto provoca un retraso en el crecimiento del niño. Los recién nacidos con FQ tienen al nacer un peso medio inferior al correspondiente en ambos sexos. Además, el estado nutricional también se ve afectado por un aumento del gasto energético y los requerimientos debido al incremento de las infecciones, los problemas pulmonares, el mal funcionamiento pancreático... El aumento del consumo de oxígeno y del gasto energético en reposo contribuye a empeorar la enfermedad pulmonar y hace más difícil la recuperación de las exacerbaciones (98). Los pacientes con FQ presentan un aumento del gasto energético entre 25 y 80 % superior que los pacientes sanos por la hipertermia, expectoración, tos y el esfuerzo respiratorio que conlleva la enfermedad (99).

La deshidratación representa un problema frecuente y grave en los pacientes con FQ y debe ser controlada. Es necesario un seguimiento del estado nutricional y de los requerimientos específicos de estos pacientes.

En los pacientes con FQ podemos encontrarnos casos de anorexia relacionada con las infecciones respiratorias o con que no tienen apetito, aunque estén estabilizados y sin alteraciones pulmonares, debido a problemas emocionales, trastornos en la conducta... En estos casos suelen ingerir menos del 80 % de la energía requerida, lo que se convierte en factor esencial de malnutrición, la cual a su vez, agrava la función respiratoria y facilita la sobreinfección (98). Diversos estudios han mostrado que alrededor del 50 % de los pacientes con FQ, están situados por debajo del percentil 10 de peso y talla para la edad (100).

1.5.4 Patología reproductiva.

Aproximadamente el 98% de los pacientes masculinos con FQ son infértiles debido a la malformación de estructuras derivadas de los conductos de Wolff (101). Cursa con azoospermia secundaria a agenesia de conductos deferentes e hipoplasia de vesículas

seminales, conductos eyaculadores y epidídimo. La espermatogénesis y potencia sexual no están afectadas (102).

En las mujeres con FQ, el tracto reproductivo es normal, pero suelen mostrar una fertilidad disminuida por falta de ovulación debida a problemas nutricionales y respiratorios. Por otro lado, el moco cervical escaso y espeso de estas mujeres dificulta la migración de espermatozoides (103, 104). El efecto del embarazo en mujeres con FQ ha sido estudiado concluyendo que no implica un aumento en el riesgo de muerte (curiosamente hubo una mayor supervivencia frente al grupo de mujeres control no embarazadas con FQ) (105).

1.5.5 Otras manifestaciones.

Los pacientes con FQ presentan un contenido mineral óseo reducido y tasas de fracturas y cifoescoliosis aumentadas. Más del 30% de los pacientes presentan reducciones en la densidad ósea en todos los grupos de edad y en los adultos aumenta a más del 75% (106,107). Muchos factores contribuyen a esta mala salud ósea, como la malabsorción de 25-OH vitamina D, el pobre estado nutricional, la escasa actividad física, las terapias con corticoides, etc.

La mayoría de los pacientes con FQ presentan hipocratismo digital. Los pacientes con enfermedad pulmonar grave pueden presentar una osteoartropatía pulmonar hipertrófica que afecte a las grandes articulaciones de fémur, tibia y peroné. Algunos pacientes pueden desarrollar artropatías similares a la artritis reumatoide (108).

También parece que la FQ es un factor de riesgo para trombosis venosas recurrentes (109,110).

1.6 DIAGNÓSTICO.

En el pasado, la mayoría de los pacientes se diagnosticaban después de presentar síntomas de la enfermedad. Desde la expansión de los programas de cribado neonatal que incluyen las pruebas genéticas para el diagnóstico de la FQ, ha habido un gran aumento del número de casos identificados antes de presentar sintomatología. Esto ha hecho aumentar la esperanza de vida de estos pacientes. Los síntomas que generalmente llevan a sospechar FQ en niños son los síntomas respiratorios, el retraso en el crecimiento y el íleo meconial.

El diagnóstico de la FQ se basa en el hallazgo de manifestaciones clínicas compatibles, con confirmación genética o bioquímica (111-113). Generalmente se utiliza el test del cloro en sudor como prueba para confirmar el diagnóstico de la enfermedad. También son muy útiles los test para detectar mutaciones o las pruebas de diferencia de potencial nasal.

Para diagnosticar FQ (Tabla 3) se deben encontrar síntomas compatibles con la enfermedad en al menos un órgano o historia de FQ en un hermano o primo-hermano o un test de cribado neonatal positivo y evidencias del mal funcionamiento de CFTR (114). Para confirmar este mal funcionamiento se debe presentar uno de los siguientes criterios: cloro en sudor ≥ 60 mEq/L en dos ocasiones o presencia de dos mutaciones causantes de la enfermedad en el gen de *CFTR* o una diferencia de potencial nasal anormal (65).

Tabla 3: Criterios diagnósticos de Fibrosis Quística (65).

Criterios diagnósticos de Fibrosis Quística: (al menos un hallazgo de cada grupo)
<ul style="list-style-type: none"> - síntomas compatibles con la enfermedad en al menos un órgano - historia de fibrosis quística en un hermano o primo-hermano - test de cribado neonatal positivo
<ul style="list-style-type: none"> - cloro en sudor ≥ 60 mEq/L en dos ocasiones - presencia de dos mutaciones causantes de la enfermedad en el gen de CFTR - diferencia de potencial nasal anormal.

CFTR: Regulador de la Conductancia Transmembrana de Fibrosis Quística (siglas en inglés); L: litro; mEq: miliequivalente.

En el consenso de la Sociedad Europea de Fibrosis Quística de 2006 (65) se acordó clasificar a los pacientes que presenten al menos una manifestación fenotípica y una concentración de cloro en el sudor ≥ 60 mEq/L como pacientes con “Fibrosis Quística clásica”. Aquellos pacientes que tengan un test del sudor “dudoso” (definido por una concentración de cloro en el sudor intermedia, de 30-59 mEq/L), o incluso “normal” (cloro < 30 mEq/L), junto con la presencia de 2 mutaciones causantes de enfermedad y/o un potencial diferencial nasal alterado se clasifican como pacientes con “Fibrosis Quística no clásica o atípica” (65, 115). Estos puntos de corte para los valores de cloro en sudor “normales” e “intermedios” actualmente son iguales en las guías estadounidenses, donde anteriormente utilizaban diferentes puntos de corte en función de la edad del paciente (116).

1.6.1 Características fenotípicas para el diagnóstico de FQ.

Como hemos dicho anteriormente, para diagnosticar FQ se deben encontrar síntomas compatibles con la enfermedad en al menos un órgano. En 1995 la OMS estableció unos criterios de sospecha diagnóstica de FQ según la edad de presentación (11):

-Recién Nacidos y lactantes menores:

- Íleo meconial
- Ictericia neonatal prolongada (colestásica)
- Síndrome de edema, anemia, desnutrición y dermatitis
- Esteatorrea, síndrome de malabsorción
- Vómitos recurrentes
- Incremento ponderal inadecuado
- Sabor salado de la piel

-Lactantes

- Tos y/o sibilancias recurrentes o crónicas que no mejoran con tratamiento
- Neumonía recurrente/crónica
- Retardo del crecimiento
- Diarrea crónica
- Prolapso rectal
- Sabor salado de piel
- Hiponatremia e hipocloremia crónicas
- Historia familiar de FQ o muerte en hermanos con síntomas sugerentes

-Preescolares

- Tos crónica con o sin expectoración purulenta, sin respuesta a tratamiento
- Sibilancias crónicas inexplicadas, sin respuesta a tratamiento
- Incremento deficiente de peso y talla
- Pólipos nasales
- Prolapso rectal e invaginación intestinal
- Diarrea crónica
- Hipocratismo digital

- Hiponatremia e hipocloremia crónicas
- Hepatomegalias o enfermedad hepática inexplicada

- Escolares
 - Síntomas respiratorios crónicos inexplicados
 - Pseudomonas aeruginosa en secreción bronquial.
 - Sinusitis crónica, poliposis nasal
 - Bronquiectasias
 - Síndrome de obstrucción intestinal distal
 - Prolapso rectal, hepatomegalia
 - Intolerancia a la glucosa, diabetes

- Adolescentes y adultos
 - Enfermedad pulmonar supurativa crónica e inexplicada
 - Hipocratismo digital
 - Dolor abdominal recurrente
 - Pancreatitis
 - Síndrome de obstrucción intestinal distal
 - Cirrosis hepática e hipertensión portal
 - Retardo del crecimiento
 - Esterilidad masculina con azoospermia
 - Disminución de la fertilidad en mujeres
 - Intolerancia a la glucosa, diabetes

Las determinaciones de cloro en sudor y diferencia de potencial nasal se ven fácilmente alteradas en función del personal que realice la prueba. Es muy importante realizar dichas pruebas en centros de referencia y por personal con experiencia.

1.6.2 Test de cloro en sudor.

La determinación de cloro en sudor para demostrar el mal funcionamiento de CFTR es la primera prueba que se suele realizar además de la más importante. El estudio genético se

suele realizar para confirmar el diagnóstico y para investigaciones mayores en pacientes con niveles de cloro intermedios, así como para fines epidemiológicos.

Este test se basa en la recogida de sudor mediante iontoforesis por pilocarpina con la determinación química de la concentración de cloruros (112) (Figura 5). La técnica debe realizarse por personal experto de acuerdo con las normativas internacionales descritas en el National Committee for Clinical Laboratory Standards (117). Generalmente un nivel de cloruro igual o superior a 60 mEq/L en dos medidas diferentes se considera diagnóstico de FQ (65).

Figura 5: Dispositivo para realización de test de cloro en sudor. Figura procedente de Benítez Mestre AM. Test del Sudor. Con permiso de los autores (118).



Esta prueba se debe realizar para confirmar el diagnóstico de FQ en:

- Niños con un cribado neonatal positivo (119) (se debería hacer a partir de las dos semanas de vida y con un peso mayor de 2 kg si es asintomático, si presenta síntomas se debe hacer lo antes posible siempre que la cantidad de sudor recogido sea suficiente).
- Niños o adultos con síntomas sugestivos de la enfermedad.
- Hermanos de pacientes con FQ confirmada.

Valores normales de cloro en sudor son suficiente dato para descartar FQ en la mayoría de los pacientes. Aún así, un 1% de los pacientes con FQ posee unos valores de cloro en sudor normales. Normalmente son pacientes que presentan mutaciones inusuales (120). En pacientes que a pesar de presentar valores normales de cloro en sudor presenten sintomatología sugestiva de la enfermedad se debe repetir la prueba y hacer un análisis genético.

Para los pacientes en que en un primer test presenten resultados intermedios, se debe repetir la prueba y realizar un análisis genético para CFTR (119). Aproximadamente un 20% de los niños con valores intermedios de cloro en sudor presentaron evidencias de FQ en un análisis genético expandido (121).

Valores iguales o superiores a 60 mEq/L en dos ocasiones son suficientes para diagnosticar FQ en pacientes con sintomatología clínica. Es muy raro encontrar pacientes con estos valores y asintomáticos. En ese caso se debería confirmar el diagnóstico genéticamente.

1.6.3 Medida de la diferencia de potencial nasal.

El epitelio respiratorio, como los tejidos epiteliales en otros órganos, regula el contenido de iones y agua de los fluidos superficiales mediante mecanismos de transporte activo. Estos movimientos iónicos crean una diferencia de potencial transepitelial. La ausencia de CFTR en la superficie apical, el flujo disminuido de cloruros resultante y la hiperabsorción de sodio dan lugar a unas medidas anormales de la diferencia de potencial a través del epitelio de los individuos con FQ. Debido a la accesibilidad del tejido epitelial nasal, el distinto patrón de diferencias de potencial nasal tomado en pacientes con FQ se encuentra bien establecido (122). La diferencia de potencial nasal ha sido aceptada como un test diagnóstico alternativo, que puede complementar el uso del test del sudor y el análisis mutacional. Este test es más útil en pacientes con presentaciones atípicas con niveles de test del sudor intermedios y en los que no se han identificado dos mutaciones asociadas a la FQ (97).

El grado de anormalidad en la diferencia de potencial nasal no se correlaciona con la severidad de la afectación pulmonar (123). Anormalidades específicas sí que se asocian con diferentes fenotipos, por ejemplo la secreción anormal de cloruros se asocia con insuficiencia pancreática y una hiperabsorción de sodio con una afectación pulmonar severa (124).

1.6.4 Diagnóstico molecular y cribado neonatal.

El análisis genético para la FQ normalmente se realiza para confirmar una evaluación clínica o para estudiar a un individuo que tiene un riesgo elevado de portar un alelo de FQ. La identificación de portadores se lleva a cabo generalmente para valorar el riesgo de la transmisión de mutaciones a la descendencia. Individuos con una historia familiar de FQ

tienen un mayor riesgo de ser portadores de mutaciones en el gen CFTR que el resto de la población. El diagnóstico prenatal se lleva a cabo generalmente en parejas cuyos miembros son portadores y que por lo tanto tienen un riesgo del 25% de tener hijos con FQ. El asesoramiento genético puede resultar complicado para genotipos asociados a formas atípicas (53).

En ausencia de programas de cribado neonatal, los retrasos en el diagnóstico son comunes y perjudiciales para la salud del paciente (125).

A lo largo del tiempo las técnicas para el diagnóstico neonatal de FQ han ido evolucionando. Se empezó, en 1960, con la detección de albúmina en el meconio, pero era un método con poca sensibilidad y especificidad. En 1979, tras demostrarse que estaba aumentada la concentración de TIR (tripsinógeno inmunorreactivo, marcador de disfunción pancreática (126)) en las muestras de sangre de recién nacidos con FQ, se instauró en Nueva Zelanda el primer programa midiendo TIR en sangre impregnada en papel (127). A pesar de que la concentración de TIR está aumentada en individuos con FQ, también se han observado niveles elevados en individuos normales con inmadurez del sistema ductal, en portadores de FQ (66%) y en neonatos con otras patologías como trisomías del 13, 18 y 21, infecciones congénitas, insuficiencia renal, perfusión pancreática deficiente o atresia intestinal. Además de esto, el estrés perinatal puede provocar resultados positivos para esta prueba en el 25% de los casos y pueden no estar elevados los valores de TIR en niños con íleo meconial (128-130). Los primeros programas de cribado neonatal daban muchos falsos positivos, por lo que se añadió una segunda fase consistente en el estudio genético de la mutación $\Delta F508$ (siempre) y otras (se aconseja rastrear al menos el 80% de los alelos mutantes en la población diana) en los niños que han dado positivo en la primera fase (131, 132). En algunos laboratorios los resultados de TIR positivo se reevalúan con una segunda determinación de TIR entre la tercera y quinta semana de vida, si esa segunda determinación da positiva se pasa al análisis genético. En otros, tras un primer resultado de TIR positivo ya se pasa al estudio genético (133, 134). La determinación de TIR inicial se realiza utilizando la muestra de sangre en papel absorbente utilizada para el cribado de otras patologías, como el hipotiroidismo. Se consideran positivos los individuos con niveles superiores al nivel de corte establecido, que suele ser 60-70 ng/ml, pero existen varios criterios. El protocolo seguido con nuestros pacientes es, en el primer nivel, la determinación de niveles de TIR con un corte estándar de 70 ng/ml (este corte se calcula todos los días según los resultados del lote). Todos los

pacientes con niveles altos de TIR en un primer análisis y confirmados en un segundo análisis, se someten a un análisis genético de *CFTR*.

Esta estrategia de cribado en dos fases fue acordada en 1996 en Boston, en el III Encuentro Internacional de Cribado Neonatal (135).

Tras un resultado de cribado positivo, el niño pasa a un seguimiento clínico, donde se le realizará la prueba de cloro en sudor. Algunos programas aceptan un diagnóstico positivo sin hacer la prueba de cloro en sudor si el niño presenta TIR elevado y dos mutaciones. Esta estrategia no está aceptada por la Cystic Fibrosis Foundation, que exige siempre un test de sudor para establecer un diagnóstico positivo de FQ (119).

Diversos estudios han demostrado numerosos beneficios del diagnóstico temprano mediante cribado neonatal frente al diagnóstico clásico (136 – 141). Muchos de los pacientes diagnosticados tras sospecha clínica presentan en el momento del diagnóstico malnutrición severa o infección respiratoria crónica (141).

Algunas de las ventajas del diagnóstico temprano mediante cribado neonatal son (119):

- Permite adaptar la alimentación de los pacientes y mantener una buena alimentación. En el 50 % de los pacientes no tratados se desarrollará malnutrición severa.
- Permite anticiparnos a la insuficiencia pancreática que suele desarrollarse en el 90% de los pacientes cerca del año de vida.
- Permite mantener los pulmones en buen estado durante más tiempo. Los pacientes con FQ suelen nacer con pulmones sanos, pero a los 2 meses de vida suele aparecer enfermedad pulmonar. Podemos prevenir la aparición de colonizaciones. En un tercio de los pacientes no diagnosticados se produce colonización por *Pseudomonas aeruginosa*. La conversión de dicha bacteria al tipo mucóide supone un alto riesgo para los pacientes con FQ.
- Puede prevenirse el daño psicológico asociado a los tiempos de espera e incertidumbre en el diagnóstico.
- Los padres pueden tomar decisiones informadas para futuros embarazos.
- Beneficios económicos tanto para el diagnóstico como para el tratamiento.
- Se favorece la investigación clínica, especialmente el estudio de estrategias preventivas.

1.6.4.1 Programas de cribado neonatal de Fibrosis Quística implementados en España.

Las primeras comunidades autónomas que incluyeron la FQ en sus programas de cribado neonatal fueron Castilla y León, Cataluña, Baleares, Galicia (programa piloto), Extremadura y La Rioja. En los años 2006-2007 se incorporaron Aragón y Murcia; en 2011-2012 se introduce en Cantabria, Comunidad Valenciana y Andalucía; en el 2016 se incorporó Navarra; en el 2017 Asturias y finalmente en el 2018 Castilla la Mancha, estando en la actualidad implementado en todas las comunidades de España.

En Galicia llevamos realizando cribado neonatal desde el año 2003. En total se han analizado 314.600 neonatos. Hemos encontrado 2.097 casos con TIR elevado en el cribado, 1.727 han dado un TIR normal tras la primera elevada, 308 casos han resultado ser portadores. Finalmente 31 han sido diagnosticados de FQ Clásica, 9 de FQ incierta y 22 casos presentaron otras alteraciones de CFTR.

1.7 TRATAMIENTO.

Los tratamientos administrados se centran en mantener la función pulmonar y la situación nutricional en el mejor estado posible. No existe un tratamiento estandarizado, en cada persona la FQ puede manifestarse de distinta manera y en distinto grado. Suelen ser tratamientos que requieren constancia y gran cantidad de tiempo (142).

Los dos pilares del tratamiento respiratorio son la eliminación de las secreciones y la prevención y tratamiento de las infecciones respiratorias (16).

Las técnicas tradicionales para eliminar las secreciones pulmonares son ejercicios respiratorios, máscaras faciales con válvulas unidireccionales y puño percusión del tórax (143). El empleo periódico de estas maniobras es eficaz para conservar el funcionamiento pulmonar. Un avance importante ha sido el uso de soluciones salinas hipertónicas inhaladas (7%), que han demostrado, en estudios a corto plazo, su eficacia para restablecer la eliminación de moco, la función pulmonar y para reducir las exacerbaciones agudas a largo plazo (un año). La solución salina hipertónica es segura, pero provoca broncoconstricción en algunos pacientes, que se previene al administrar broncodilatadores al mismo tiempo (74, 144). Un complemento importante para la eliminación de las secreciones es la ADNasa humana recombinante, que degrada el ADN concentrado en el esputo de los pacientes,

aumenta el flujo de aire cuando se administra a corto plazo y prolonga el tiempo entre las exacerbaciones pulmonares (74, 144).

Para tratar las infecciones respiratorias que se produzcan se utilizan antibióticos. Éstos pueden emplearse por vía oral, intravenosa o inhalados (145, 146). Se debe tener en cuenta que a lo largo de la vida las bacterias presentes en las vías respiratorias van cambiando. En edades tempranas es frecuente la presencia de *Haemophilus influenzae* y *Staphylococcus aureus*. Según se va creciendo destaca la colonización por *Pseudomonas aeruginosa*. La elección del antibiótico adecuado se realiza en función de los resultados del cultivo de esputo (147, 148).

El ejercicio físico ayuda a mejorar la capacidad pulmonar. Otros fármacos útiles en el tratamiento de los procesos respiratorios son los agonistas beta-adrenérgicos inhalados, los glucocorticoides orales y el tratamiento antiinflamatorio (143, 144). Diversas complicaciones pulmonares requieren intervenciones terapéuticas de urgencia. Las complicaciones más graves son la insuficiencia respiratoria y el “cor pulmonale”. El único tratamiento definitivo de la insuficiencia respiratoria terminal en la FQ es el trasplante de pulmón (144).

El mantenimiento de una nutrición adecuada es vital para la salud de los pacientes. La mayoría (>90%) de estos pacientes se benefician del tratamiento sustitutivo con enzimas pancreáticas. También son necesarios los suplementos de vitaminas liposolubles, A, D, E y K ya que su absorción está disminuida. En determinados pacientes pueden ser necesarios complementos calóricos. También puede ser beneficioso tomar bebidas isotónicas para prevenir la deshidratación (149, 150).

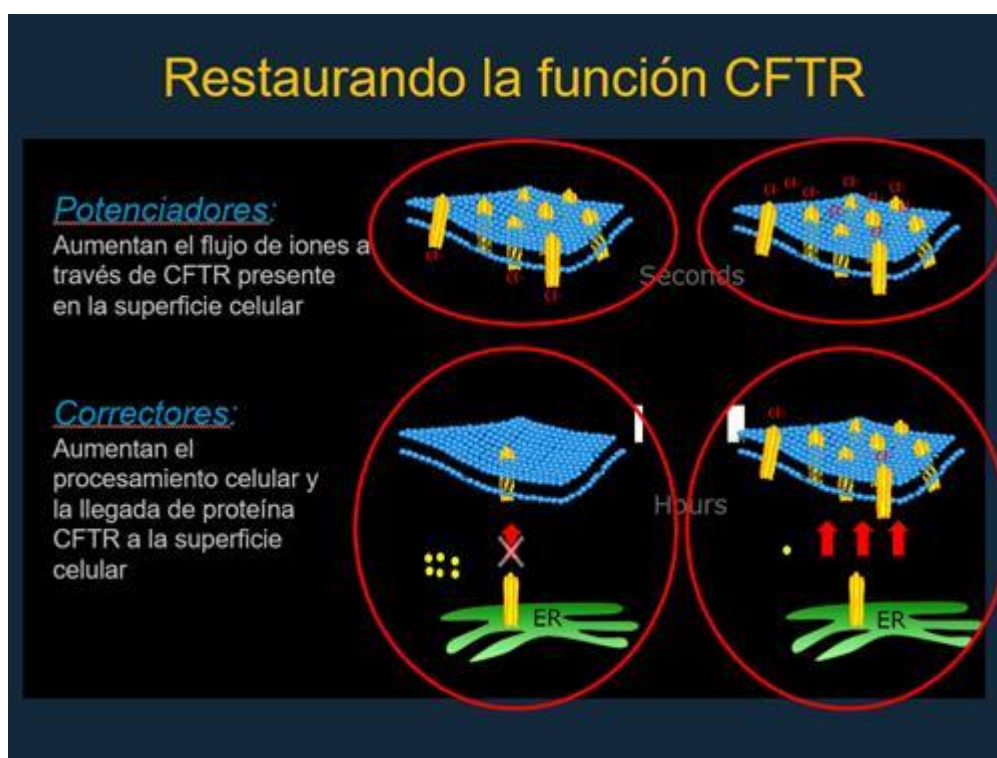
Existen otras manifestaciones que también requieren de tratamiento. En los casos en los que se desarrolla diabetes, el tratamiento será el propio de esta enfermedad (144).

En pacientes con la función hepática comprometida se administra ácido ursodesoxicólico. El tratamiento de la colestasis hepática con ácido ursodesoxicólico se inicia cuando se triplican la fosfatasa alcalina y la gammaglutamiltranspeptidasa, pero no se ha demostrado que este tratamiento modifique la evolución de la hepatopatía. En los pacientes con FQ que padecen hepatopatía terminal el tratamiento es el trasplante (144).

Recientemente han sido desarrollados nuevos medicamentos destinados a mejorar y remediar las causas de la enfermedad. Son los fármacos correctores y potenciadores del canal CFTR. Los correctores aumentan el procesamiento celular y la llegada de proteína CFTR a la superficie celular. Los potenciadores facilitan la apertura del canal CFTR aumentando el flujo

de iones a través de CFTR presente en la superficie celular (Figura 6). Hay variantes genéticas que necesitan de correctores y potenciadores, como es la $\Delta F508$ y otras como por ejemplo la G551D que sólo necesitan de un potenciador (151, 152).

Figura 6: Forma de actuación de los fármacos correctores y potenciadores del canal CFTR. Figura procedente de la Asociación Fibrosis Quística del País Vasco. Con permiso de los autores (153).



CFTR: Regulador de la Conductancia Transmembrana de Fibrosis Quística (siglas en inglés).

Dentro del grupo de los potenciadores destaca el ivacaftor (Kalydeco®). Es un fármaco aprobado por la FDA (EEUU) en enero de 2012 para pacientes con la mutación G551D (154). Este fármaco aumenta la actividad de la proteína CFTR defectuosa. La mutación G551D y el resto de mutaciones para las que ivacaftor está autorizado son mutaciones de clase III, todas ellas mutaciones de cambio de sentido que dan lugar a una reducción en la actividad del canal, esto es, del tiempo en que el canal permanece abierto y puede transportar cloro. La proteína CFTR mutada puede verse afectada, sin embargo, por más de un defecto. Este es el caso de la mutación R117H, clasificada habitualmente como una mutación de clase IV, que da lugar a una proteína que presenta no sólo un defecto de conductancia sino también un defecto de apertura (155). Kalydeco® está autorizado en la Unión Europea para el tratamiento de pacientes con FQ, de edad igual o superior a 2 años y que presenten alguna de las siguientes

mutaciones de apertura (clase III): G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N o S549R en al menos un alelo del gen *CFTR*. Asimismo, está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con FQ que presenten una mutación R117H en el gen *CFTR* (156). El Titular de la Autorización de Comercialización (TAC) de Kalydeco® estima que el número de pacientes con este tipo de mutación es de 1.083 en la Unión Europea y de 16 en España. En los ensayos, ivacaftor incrementó el tiempo de apertura del canal y el transporte de cloro, es decir, aumentó la probabilidad de apertura del *CFTR*. Mejoró la función pulmonar, redujo la aparición de exacerbaciones, aumentó la ganancia de peso de los pacientes tratados y mejoró los valores de cloro en sudor (157, 158). Los potenciadores como el ivacaftor son compuestos de quinolinacarboxamida que mejoran la funcionalidad del canal, mientras que los correctores producen un aumento en el número de canales en la membrana ya que disminuyen la degradación del mismo.

Lumacaftor es un medicamento corrector que actúa como una chaperona durante el plegamiento de proteínas y aumenta el número de proteínas *CFTR* que llegan a la superficie celular funcionales (159). La combinación, lumacaftor / ivacaftor (nombre de marca Orkambi®) (160), se usa para tratar pacientes con FQ que tienen la mutación $\Delta F508$. La combinación fue aprobada por la FDA en 2015. A partir de 2015, el lumacaftor no tiene uso médico por sí solo. Orkambi® está autorizado en la Unión Europea para el tratamiento de pacientes con FQ, de edad igual o superior a 12 años homocigotos para la mutación $\Delta F508$ del gen *CFTR* (161). En los estudios mejoró la función pulmonar de los pacientes elevando FEV1 y también dio lugar a un descenso del número de exacerbaciones (recrudescimientos) que necesitaron el ingreso hospitalario o el tratamiento con antibióticos (162).

Symkevi® contiene dos principios activos, tezacaftor e ivacaftor. Este es el nombre del tratamiento en Europa, en EEUU este mismo tratamiento se comercializó bajo el nombre de Symdeko®. La Agencia española del medicamento autorizó Symkevi® el pasado octubre de 2018 (163). Tezacaftor es un corrector selectivo de la proteína *CFTR* que se une al primer dominio transmembrana (MSD1) de la misma. En estudios *in vitro* tezacaftor incrementa la cantidad de proteína en la superficie de la célula epitelial (164), al facilitar el procesamiento por parte de la célula y el transporte hacia la superficie celular de múltiples proteínas *CFTR* mutantes, así como de la proteína normal. Ivacaftor aumenta el tiempo de apertura de la proteína presente en la superficie apical de la célula epitelial. El efecto de ambos fármacos se traduce en un incremento del transporte de cloro que es superior al conseguido por cada uno

de ellos por separado. Symkevi® tomado junto con ivacaftor demostró ser eficaz para mejorar la función pulmonar en dos estudios principales de pacientes con FQ de 12 años de edad o más. La medida principal de efectividad se basó en la mejora en el FEV1 de los pacientes. FEV1, la cantidad máxima de aire que una persona puede exhalar en un segundo, es una medida de qué tan bien funcionan los pulmones. Se ha autorizado el uso de Symkevi® para personas a partir de 12 años con dos copias de la mutación F508del, así como personas con una sola copia F508del más una de las siguientes 14 mutaciones de función residual: P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711 + 3A → G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789 + 5G → A, 3272-26A → G, y 3849 + 10kbC → T (163).

En agosto de 2020 la Comisión Europea aprobó Kaftrio® (ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) en combinación con ivacaftor para pacientes con FQ de 12 años y mayores con una mutación $\Delta F508$ y una mutación de función mínima o dos mutaciones $\Delta F508$ en el gen regulador de conductancia transmembrana de la FQ (CFTR) (165). Kaftrio® está diseñado para aumentar la cantidad y la función de la proteína CFTR en la superficie celular. La presentación de la UE para Kaftrio® fue respaldada por los resultados positivos de dos estudios internacionales de fase 3 en personas con FQ de 12 años y mayores: un estudio de fase 3 de 24 semanas en 403 personas con una mutación $\Delta F508$ y una mutación de función mínima y un estudio de fase 3 de cuatro semanas en 107 personas con dos mutaciones $\Delta F508$. El ellexacaftor actúa de la misma manera que el tezacaftor, aumentando el número de proteínas CFTR en la superficie celular. El tercer principio activo, el ivacaftor, como habíamos comentado, mejora la actividad de las proteínas CFTR defectuosas. La combinación de ambas acciones lleva a que las secreciones pulmonares y digestivas sean menos espesas, ayudando a aliviar los síntomas de la enfermedad actuando sobre la causa de la misma (165).

En los últimos años, se han desarrollado varias terapias diseñadas a corregir los defectos causados por mutaciones en el gen *CFTR*. En la actualidad hay muchos ensayos clínicos activos con esperanza de llegar a corregir los defectos de la CFTR. Hay terapias en investigación que mostraron potencial para tratar a pacientes con FQ mediante medicamentos personalizados.

Se están investigando terapias a nivel génico, como la transferencia del gen normal a células de diferentes tejidos de los pacientes con FQ. Esta actuación genética permitiría revertir las anormalidades biológicas derivadas de las mutaciones de los dos genes CFTR parentales (166, 167).

1.8 PRONÓSTICO.

La evolución de la FQ es muy variable y depende en gran medida del tipo de mutación y del grado de afectación pulmonar y pancreática. El deterioro es inevitable y lleva a la muerte del paciente, en general por una combinación de insuficiencia respiratoria y “cor pulmonale”, o por otras complicaciones como neumonías o neumotórax (168). Debido a los avances en el tratamiento, más de 40% de los pacientes alcanza la madurez (18 años o más) y el 13% sobrevive después de los 30 años. La proporción de pacientes adultos con FQ ha aumentado del 29,2% en 1986 al 49,7% en 2013 (169). La esperanza media de vida para los enfermos de FQ es de más de 41 años (170). Para la población nacida en los años 2000-2003 se estima alrededor de los 50 años (166). La supervivencia a largo plazo es notablemente mejor en los pacientes que no desarrollan insuficiencia pancreática (168).

En los últimos cinco decenios, el pronóstico ha mejorado de manera evidente, gracias sobretudo a la instauración de un tratamiento intensivo antes de que aparezcan las alteraciones pulmonares irreversibles. En este aspecto la detección de la enfermedad de forma precoz jugaría un papel fundamental.

Debido a estas mejoras en la supervivencia hay que aumentar los equipos de profesionales que siguen a los pacientes con FQ, ya que son necesarios profesionales especialistas en edad adulta, por ejemplo, en temas de reproducción (111). El número de embarazos en mujeres con FQ ha aumentado desde la década de los 90. En la actualidad hay aproximadamente un 4% de embarazos entre las mujeres con FQ por año (169). La incidencia de cáncer gastrointestinal (171) también ha aumentado en los pacientes con FQ, al igual que la edad de los mismos. La incidencia de cáncer también se ve aumentada en los pacientes con tratamientos inmunosupresores, como sería el caso de los pacientes con FQ que reciben trasplantes (172).

2. JUSTIFICACIÓN

La FQ es la enfermedad genética más frecuente en la raza caucásica y en España afecta aproximadamente a 3.000 personas. Se trata de una enfermedad crónica y grave para la que en la actualidad los tratamientos curativos son escasos y en su mayoría en fase experimental. La evolución de la FQ es muy variable y depende en gran medida de las variantes genéticas que el paciente presente y del grado de afectación pulmonar y pancreática. Gracias a los avances en el diagnóstico, cuidados y tratamiento, más del 41% de los pacientes alcanza la mayoría de edad y el 13% sobrevive después de los 30 años. La esperanza de vida para la población nacida en los años 2000-2003 se estima alrededor de los 50 años. Se debe tener en cuenta la importante repercusión económica y social que esta patología crónica implica.

En nuestra comunidad autónoma se implantó el cribado neonatal para FQ en 2003. La detección de la enfermedad de manera precoz debe suponer un papel fundamental en la evolución y pronóstico del paciente.

Desde hace pocos años están apareciendo nuevos fármacos en el mercado que podrían frenar la evolución de la enfermedad. Tres ya están aprobados en España (Kalydeco®, Orkambi® y Simkevi®) y otros están en fases previas.

Por todo ello, consideramos de especial interés estudiar las características de la enfermedad en nuestra área sanitaria y conocer los factores pronósticos, con el fin de establecer estrategias que redunden en la mejor calidad y esperanza de vida de nuestros pacientes y un menor coste socio-sanitario. Además, este estudio pretende demostrar los beneficios del Cribado Neonatal en la detección y diagnóstico precoz.

En el contexto de la investigación de nuevos tratamientos resulta necesario conocer el perfil de variantes en la población, por lo que incluimos la evaluación genética en nuestro estudio.



3. OBJETIVOS

3.1 OBJETIVOS PRINCIPALES.

- Examinar el impacto del cribado neonatal como método de detección precoz en la forma de presentación y pronóstico de la enfermedad.
- Describir las características clínico-epidemiológicas y curso evolutivo de pacientes con Fibrosis Quística.

3.2 OBJETIVOS SECUNDARIOS.

- Analizar la influencia de diferentes variables (sexo, estado nutricional, función pancreática, presencia de mutación $\Delta F508$) en el curso evolutivo.
- Conocer los factores pronósticos en la muestra estudiada.



4. MATERIAL Y MÉTODOS

4.1 POBLACIÓN A ESTUDIO.

La población a estudio está constituida por todos los pacientes, tanto pediátricos como adultos, que se encuentren en seguimiento en el Área Sanitaria A Coruña-Cee y que hayan sido diagnosticados de FQ.

4.2 PERÍODO DE ESTUDIO.

El periodo de estudio se encuentra comprendido entre el 1 de mayo de 1972 y el 31 de enero de 2019.

4.3 TIPO DE ESTUDIO.

Se trata de un estudio retrospectivo, observacional, descriptivo, analítico y comparativo basado en la revisión de historias clínicas en orden secuencial. En la primera parte se realiza un estudio descriptivo de los pacientes con FQ a seguimiento en el Área Sanitaria A Coruña-Cee. La segunda parte del estudio es de tipo analítico y observacional y trata de realizar una comparación entre distintos subgrupos de pacientes extraídos de la población anterior. Se divide a la población total de estudio en función del diagnóstico mediante cribado o no, del sexo, del estado nutricional, de la función pancreática y de la presencia o no de la mutación $\Delta F508$ y se analiza la influencia de estos factores en la clínica y en la evolución de los pacientes.

4.4 CRITERIOS DE INCLUSIÓN.

- Niños y adultos afectos de FQ diagnosticada por clínica, cribado neonatal, test del sudor y /o estudio genético.

- Aceptar libremente participar en el estudio y contar con el consentimiento informado firmado. Los menores de edad de 12 a 18 años firman un asentimiento informado que irá acompañado de la firma de consentimiento informado por parte de sus representantes legales.

4.5 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.

- Pacientes no afectos de FQ.
- Pacientes o representantes legales que no acepten firmar el correspondiente consentimiento informado.
- Pacientes o representantes legales que no entiendan la hoja informativa o las implicaciones de participación en el estudio.

4.6 VARIABLES ANALIZADAS.

4.6.1 Variables cualitativas.

- Sexo: Masculino/femenino.

- Método de diagnóstico:

- Cribado:

El cribado neonatal de FQ se realizó utilizando muestras de sangre seca recogidas para el cribado de metabolopatías de rutina. Se realiza la extracción de sangre del talón en todos los recién nacidos en la primera semana de vida, actualmente al segundo día de vida. En Galicia se inició el cribado neonatal para FQ en el año 2003. El primer nivel en el protocolo fue TIR con un corte estándar de 70 ng/ml (este corte se calcula todos los días según los resultados del lote). Todos los pacientes con niveles altos de TIR confirmados en un segundo lote se sometieron a un análisis genético *CFTR*. El análisis de las mutaciones de *CFTR* se realizó utilizando espectrometría de masas (Sequenom Inc, San Diego, CA) siguiendo un

ensayo interno usando el sistema Sequenom MassARRAY iPLEX (173). Las variantes detectadas se comprobaron en su caso mediante secuenciación Sanger utilizando el kit BigDye™ Terminator v3.1 Cycle Sequencing Kit (Thermo Fisher) de acuerdo con el protocolo del fabricante y en un analizador genético ABI 3730XL. Tras un resultado de cribado positivo, el niño es citado para valoración y seguimiento clínico, donde se le realizará la prueba de cloro en sudor.

- Diagnóstico clásico. Sospecha de FQ por:

- íleo meconial
- retraso ponderal
- problemas respiratorios
- hermanos diagnosticados de FQ
- diarreas profusas
- hepatitis
- pancreatitis recidivante
- cuadro obstructivo distal en período neonatal
- esterilidad en varón

- Mutación causante de la enfermedad: en los pacientes diagnosticados por sospecha clínica, las mutaciones causantes de la enfermedad se determinaron por secuenciación mediante NGS de todo el gen *CFTR*.

- Estado nutricional al diagnóstico: clasificados en base al índice de masa corporal (IMC) (peso en Kg / talla² en metros) de cada paciente corregido para sexo y edad utilizando los estándares de la Organización Mundial de la Salud (OMS) como referencia. Se empleó siempre el mismo tallímetro, balanza y realizó la medición la misma persona. Tallímetro bebés: KERN MBC-A01, balanza bebés: KERN MBC 20K10NM, balanza con tallímetro niños mayores y adultos: modelo Atlántida de Año Sayol sl.

Se establecen cuatro categorías en función del IMC:

- IMC < P3
- IMC entre P3 y P50

- IMC entre P50 y P90
- IMC por encima de P90

- Reevaluación del estado nutricional actual en base al IMC según la clasificación previamente indicada. Utilizando siempre el mismo tallímetro, balanza y realizando la medición la misma persona. Tallímetro bebés: KERN MBC-A01, balanza bebés: KERN MBC 20K10NM, balanza con tallímetro niños mayores y adultos: modelo Atlántida de Año Sayol sl.

- Valoración de la función pancreática exocrina mediante cuantificación de elastasa pancreática en heces determinada por enzimoanálisis (Bioserv Diagnostics, Rostock, Germany) estableciendo como valor normal >200 mcg elastasa/g de heces.

- Presencia de grasa en heces al diagnóstico y en la actualidad determinada por observación al microscopio tras tinción con Sudan. Se consideró como límite normal de grasa en heces < 6 g/24h.

- Tratamiento con vitamina A: Sí/No.
- Tratamiento con vitamina E: Sí/No.
- Tratamiento con ácido ursodesoxicólico: Sí/No.
- Pólipos nasales: Sí/No.
- Bronquiectasias: Sí/No.
- Pancreatitis: Sí/No.
- Trasplante pulmonar: Sí/No.
- *Exitus*: Sí/No.

4.6.2 Variables cuantitativas.

- Edad a la primera consulta.
- Edad actual.

- Cloro en sudor (mEq/L). Obtenido por examen iontoforético del sudor estimulado por pilocarpina. Realizado siempre por la misma persona, experta. Realiza más de 50 determinaciones por año. Aparato: Sweat Chloride Analyzer. Advanced Instruments, inc.,

Norwood, MA. Consideramos valores de cloro normales $<30\text{mEq/L}$, valores intermedios $30\text{--}59\text{ mEq/L}$ y valores anormales aquellos $\geq 60\text{ mEq/L}$.

- Nivel vitamina A al diagnóstico (mcg/dL). Determinada por cromatografía líquida a alta presión, HPLC (Bio Rad, Hercules, CA). Consideramos valores normales para niños de 20 a 49 mcg/dL y para adultos de 30 a 80 mcg/dL.

- Nivel 25-OH vitamina D al diagnóstico (ng/mL). Determinada por quimioluminiscencia (ADVIA Centaur CP Siemens). Consideramos valores normales para niños y adultos de 30 a 100 ng/mL.

- Nivel vitamina E al diagnóstico (mcg/dL). Determinada por cromatografía líquida a alta presión, HPLC (Bio Rad, Hercules, CA). Consideramos valores normales para niños de 300 a 1.500 mcg/dL y para adultos de 500 a 1.898 mcg/dL.

- Nivel vitamina A actualidad (mcg/dL). Determinada por cromatografía líquida a alta presión, HPLC (Bio Rad, Hercules, CA). Consideramos valores normales para niños de 20 a 49 mcg/dL y para adultos de 30 a 80 mcg/dL.

- Nivel 25-OH vitamina D actualidad (ng/mL). Determinada por quimioluminiscencia (ADVIA Centaur CP Siemens). Consideramos valores normales para niños y adultos de 30 a 100 ng/mL.

- Nivel vitamina E actualidad (mcg/dL). Determinada por cromatografía líquida a alta presión, HPLC (Bio Rad, Hercules, CA). Consideramos valores normales para niños de 300 a 1.500 mcg/dL y para adultos de 500 a 1.898 mcg/dL.

- Tratamiento con enzimas pancreáticas (unidades de lipasa/kg/día).

- Tratamiento con 25-OH vitamina D (UI/24h).

- Pruebas de función pulmonar: FEV1 Primero (%) y FEV1 de control (%). Obtenidas por espirometría forzada y realizadas por la enfermera de la Unidad de Neumología Pediátrica siguiendo los procedimientos de referencia con el espirómetro Vyntus SPIRO de JAEGER™ CareFusion. Se ha considerado FEV1 al diagnóstico el que se obtuvo en la primera consulta en la que el paciente poseía capacidad para realizar dicha prueba y el de control en la última visita de seguimiento programada. Se consideraron valores normales los superiores al 80% del valor teórico del FEV1. No se han podido obtener resultados de 11 de los pacientes porque son demasiado pequeños para poder realizar esta prueba.

- Nivel de hierro en plasma al diagnóstico y actual (mcg/dL). Determinado por medición colorimétrica con ferrocina. Equipo de medición Advia XPT de Siemens. Consideramos valores normales de 37,0 a 180,0 mcg/dL.

- Nivel de ferritina en plasma al diagnóstico y actual (ng/mL). Determinada por inmunturbidimetría potenciada con látex. Equipo de medición Advia XPT de Siemens. Consideramos valores normales de 20,0 a 400,0 ng/mL.

4.7 SOPORTE INFORMÁTICO.

Para el tratamiento de los datos se han utilizado los siguientes programas informáticos:

- Microsoft Office Word 2007 para Windows Vista.
- Microsoft Office Excel 2007 para Windows Vista.
- IBM SPSS Statistics v.20.0 Multilenguaje para Windows Vista.

4.8 ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

- Base de datos: Se ha utilizado el programa SPSS v.20.0 versión en español.
- Tipos de variables: cuantitativas y cualitativas.
- Estadística descriptiva: Se ha realizado inicialmente un estudio descriptivo en el que las variables de tipo cualitativo (sexo, diagnóstico, estado nutricional...) se expresan mediante proporciones o porcentajes, las variables cuantitativas se presentan como estadísticos con medidas de tendencia central y dispersión, utilizándose para la expresión de resultados la más apropiada en función de la homogeneidad u heterogeneidad de los datos tras analizar la normalidad de la variable, y se analiza mediante el cálculo de los estadísticos Kolmogorov-Smirnov y Saphiro-Wilk.
- Estadística analítica: Se ha realizado también estadística analítica a partir del contraste de hipótesis, que nos va a permitir establecer diferencias en una variable entre dos o más grupos de pacientes.
- Se ha fijado como grado de significación estadística $p \leq 0,05$.

El contraste de hipótesis se ha realizado mediante los siguientes test estadísticos:

- Pruebas de normalidad: según el tamaño muestral analizaremos previamente la condición de normalidad de la muestra mediante el test de Kolmogorov-Smirnov.

- Comparación de medias: se utilizará T de Student para diferencias entre medias de variables normales. Para la realización de la comparación entre más de dos variables paramétricas se utilizará el test de ANOVA (Tabla 4).

Tabla 4: Resumen comparación de medias en el análisis estadístico.

Variable 1	Variable 2	Test
Cuantitativa	Cualitativa	T de Student (medias 2 grupos) ANOVA (medias > 2grupos)
Cualitativa	Cualitativa	Chi cuadrado
Cuantitativa	Cuantitativa	Correlación de Pearson

- Comparación de distribuciones: se utilizará U de Mann Whitney para diferencias entre distribuciones de variables no normales. Para realizar la comparación entre más de dos variables no paramétricas se utilizará el test de Kruskal Wallis (Tabla 5).

Tabla 5: Resumen comparación de distribuciones en el análisis estadístico.

Variable 1	Variable 2	Test
Cuantitativa	Cualitativa	U de Mann Whitney (2 grupos) Kruskal Wallis (> 2grupos)
Cualitativa	Cualitativa	Test exacto de Fisher
Cuantitativa	Cuantitativa	Correlación Spearman Regresión no paramétrica

- En ambos casos se considerarán diferencias significativas cuando $p < 0,05$.

Para analizar los factores pronóstico de la enfermedad se utiliza un modelo multivariado de regresión logística teniendo en cuenta las variables con resultados más interesantes en el análisis bivariado o que son clínicamente relevantes.

4.9 ASPECTOS ÉTICO-LEGALES.

Este estudio cuenta para su realización con la autorización del Comité de Ética de la Investigación de A Coruña-Ferrol (código de registro CEIC 2019/020) y con la “Conformidad de la Dirección del Centro”.

Durante la ejecución del estudio se respetaron en todo momento los preceptos éticos establecidos en la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial 1964 y el Convenio relativo a los derechos humanos y la biomedicina, hecho en Oviedo el 4 de abril de 1997; y la normativa vigente en materia de salud, investigación y protección de datos de carácter personal tanto europea como estatal y autonómica, aplicable a nuestro estudio.

Todos los pacientes (o representantes legales en el caso de los menores de edad) han aceptado libremente participar en el estudio y han firmado el correspondiente consentimiento informado. Los menores de edad de 12 a 18 años firman un asentimiento informado, acompañado de la firma del consentimiento informado por parte de sus representantes legales. Tanto el asentimiento informado como el consentimiento informado han sido aprobados por el Comité de Ética de la Investigación de A Coruña-Ferrol.

Los datos de los pacientes fueron recogidos en el Cuaderno de Recogida de Datos (CRD) específico del estudio. El fichero que relaciona la identidad del participante con el código asignado para el estudio es custodiado de manera separada por el responsable de reclutar a los pacientes. El CRD está codificado, protegiendo la identidad del paciente. Sólo el equipo investigador y las autoridades sanitarias, que tienen deber de guardar la confidencialidad, tendrán acceso a todos los datos recogidos para el estudio.

Todos los resultados relevantes hallados serán remitidos a publicaciones científicas para su difusión, pero no se transmitirá ningún dato que permita identificar al paciente. Sólo se publicarán los resultados a nivel de grupo.

5. RESULTADOS:

OBJETIVO PRINCIPAL: Examinar el impacto del cribado neonatal como método de detección precoz en la forma de presentación y pronóstico de la enfermedad.

5.1 INFLUENCIA DEL MÉTODO DE DIAGNÓSTICO EN LAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICAS DEL PACIENTE.

Dividimos a los pacientes en dos grandes grupos para poder evaluar la influencia del método diagnóstico en la forma de presentación de la enfermedad, en los resultados de las pruebas y en la evolución de los pacientes. Por un lado estudiamos a los pacientes diagnosticados a través del cribado neonatal y por otro a los pacientes diagnosticados por métodos clásicos tras sospecha clínica.

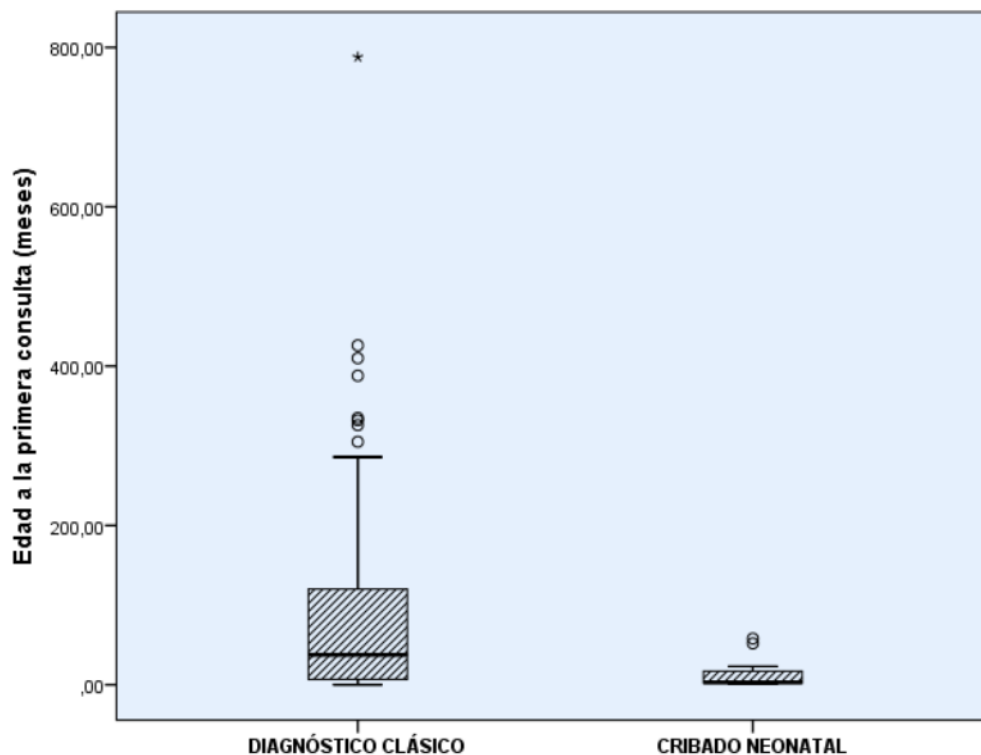
Analizando la edad de primera consulta en función del método diagnóstico, vemos que los pacientes son diagnosticados a una mediana de edad de 3,00 meses cuando es por cribado y una mediana de 37,50 meses cuando es por otros métodos ($p<0,01$) (Tabla 6) (Figura 7).

Tabla 6: Edad a la primera consulta según el diagnóstico por cribado neonatal o por métodos clásicos.

		Diagnóstico clásico	Cribado neonatal	p
Edad a la primera consulta (meses)	Media	93,00	10,73	<0,01
	N	82	22	
	Desviación estándar	133,53	15,97	
	Mediana	37,50	3,00	

N: número de pacientes estudiados.

Figura 7: Distribución de la edad a la primera consulta en función de diagnóstico por cribado neonatal o por métodos clásicos ($p<0,01$).



Encontramos diferencias estadísticamente significativas analizando el sexo de los pacientes en función de si han sido diagnosticados mediante cribado neonatal o no ($p=0,03$). El 63,60% de los pacientes diagnosticados mediante cribado neonatal son varones, mientras que en el grupo de pacientes diagnosticados por otros métodos la mayoría de pacientes, el 62,20%, son mujeres (Tabla 7).

Tabla 7: Sexo de los pacientes según el diagnóstico por cribado neonatal o por métodos clásicos.

		Diagnóstico clásico	Cribado neonatal	TOTAL	p
Sexo (%)	Masculino	37,80	63,60	43,30	0,03
	Femenino	62,20	36,40	56,70	
	TOTAL	100,00	100,00	100,00	

Los valores de cloro en sudor también son diferentes en los dos grupos: la mediana para el grupo de cribado es de 90,00 mEq/L mientras que en el grupo de otros métodos es de 100,00 mEq/L ($p<0,01$) (Tabla 8).

Tabla 8: Cloro en sudor según el diagnóstico por cribado neonatal o por métodos clásicos.

		Diagnóstico clásico	Cribado neonatal	p
Cloro en sudor (mEq/L)	Media	102,29	74,95	<0,01
	N	78	22	
	Desviación estándar	14,61	30,15	
	Mediana	100,00	90,00	

L: litro; mEq: miliequivalente; N: número de pacientes estudiados.

La mayoría de los pacientes estudiados presentan la mutación $\Delta F508$, tanto en el grupo de los diagnosticados por métodos clásicos (81,30%) como en el grupo de los diagnosticados por cribado neonatal (59,10%) (Tabla 9). Las dos diferencias más importantes se encuentran en que dentro de poseer la mutación $\Delta F508$, el 45,00% de los pacientes diagnosticados por métodos clásicos son homocigotos para dicha mutación mientras que en el grupo de cribado son homocigotos el 22,70%; y en que el 18,80% de los pacientes diagnosticados por métodos clásicos no presentan esta mutación en ninguno de los alelos frente a un 40,90% en el grupo de cribado.

Tabla 9: Presencia de la mutación $\Delta F508$ según el diagnóstico por cribado neonatal o por métodos clásicos.

	Diagnóstico clásico	Cribado neonatal	TOTAL	p
Sin $\Delta F508$ (%)	18,80	40,90	23,25	0,02
$\Delta F508$ en 1 alelo (%)	36,30	36,40	36,30	
$\Delta F508$ en 2 alelos (%)	45,00	22,70	40,20	
TOTAL	100,00	100,00	100,00	

Observamos que la función pulmonar en el momento del diagnóstico es mucho peor en los pacientes diagnosticados por métodos diferentes al cribado neonatal. La FEV1 media para el grupo de cribado es del 100,56% mientras que en el otro grupo es del 67,44% ($p<0,01$) (Tabla 10).

Tabla 10: Función pulmonar inicial según el diagnóstico por cribado neonatal o por métodos clásicos.

		Diagnóstico clásico	Cribado neonatal	p
FEV1 inicial (%)	Media	63,44	110,56	<0,01
	N	77	16	
	Desviación estándar	33,39	26,87	
	Mediana	70,00	112,00	

FEV1: Volumen Espiratorio Forzado en el primer segundo; N: número de pacientes estudiados.

Si comparamos las diferencias en los niveles séricos de vitaminas, hierro y ferritina en ambos grupos al diagnóstico de la enfermedad, encontramos diferencias estadísticamente significativas en el caso de la vitamina E, con una media de 1092,52 mcg/dL en el grupo de cribado y de 846,41 mcg/dL en el grupo de otros métodos diagnósticos (**p=0,019**) (Tabla 11).

Tabla 11: Niveles séricos de vitaminas A, D, E, hierro y ferritina según el diagnóstico por cribado neonatal o por métodos clásicos.

		Diagnóstico clásico	Cribado neonatal	p
Vitamina A al diagnóstico (mcg/dL)	Media	43,55	37,49	0,358
	N	76	22	
	Desviación estándar	65,28	32,33	
	Mediana	37,00	28,10	
25-OH vitamina D al diagnóstico (ng/mL)	Media	32,32	40,48	0,374
	N	76	21	
	Desviación estándar	19,23	31,92	
	Mediana	28,00	34,00	
Vitamina E al diagnóstico (mcg/dL)	Media	64,05	72,82	0,019
	N	77	22	
	Desviación estándar	27,41	42,40	
	Mediana	64,00	59,50	
Hierro al diagnóstico (mcg/dL)	Media	64,05	72,82	0,771
	N	77	22	
	Desviación estándar	27,41	42,40	
	Mediana	64,00	59,50	
Ferritina al diagnóstico (ng/mL)	Media	76,07	91,29	0,733
	N	74	21	
	Desviación estándar	44,98	106,53	
	Mediana	55,00	56,00	

dL: decilitro; mcg: microgramo; mL: mililitro; N: número de pacientes estudiados; ng: nanogramo.

Existen diferencias importantes en la función pancreática de los pacientes diagnosticados mediante cribado neonatal o por otros métodos derivados de la sospecha clínica. Mientras en el grupo de diagnóstico por cribado neonatal presentan insuficiencia pancreática el 40,90% de los pacientes, en el grupo diagnosticado mediante otros métodos el 84,00% de los pacientes son insuficientes pancreáticos ($p<0,01$) (Tabla 12).

El 36,20% de los pacientes diagnosticados mediante otros métodos presenta resultados positivos de grasa en heces mientras que en el grupo de cribado sólo presentan resultados positivos el 4,80% de los pacientes ($p=0,005$) (Tabla 12).

Todos los pacientes que presentaron desnutrición en el momento del diagnóstico de la enfermedad fueron diagnosticados por métodos distintos al cribado neonatal. El 21,00% de los pacientes diagnosticados por métodos diferentes al cribado neonatal presentaban un estado nutricional malo en el momento de diagnóstico de la enfermedad, un IMC corregido para sexo y edad por debajo del percentil 3. Ningún paciente diagnosticado por cribado neonatal se encontraba en este estado en el momento de detectar la enfermedad ($p<0,01$) (Tabla 12).

Los pacientes diagnosticados por otros métodos distintos al cribado neonatal presentan peor función hepática. El 50,60% de los pacientes diagnosticados por otros métodos necesita tratamiento con ácido ursodesoxicólico, mientras que en el grupo de cribado sólo lo necesitan el 22,70% ($p=0,02$) (Tabla 12).

Podemos decir que tienen peor pronóstico los pacientes diagnosticados por métodos distintos al cribado, ya que presentan mayores porcentajes de trasplante pulmonar ($p=0,004$) y de *exitus* ($p=0,030$) (Tabla 12). Todos los pacientes de nuestra población de estudio trasplantados o fallecidos fueron diagnosticados por métodos distintos al cribado neonatal.

Tabla 12: Función pancreática, grasa en heces, estado nutricional al diagnóstico, tratamiento con ácido ursodesoxicólico, trasplante pulmonar y *exitus* según el diagnóstico por cribado neonatal o por métodos clásicos.

	Diagnóstico clásico	Cribado neonatal	TOTAL	p
Elastasa pancreática <200 mcg/g (%)	84,00	40,90	74,80	<0,01
Elastasa pancreática ≥200 mcg/g (%)	16,00	59,10	25,20	
TOTAL	100,00	100,00	100,00	
Grasa en heces negativa (%)	63,80	95,20	71,10	0,005
Grasa en heces positiva (%)	36,20	4,80	28,90	
TOTAL	100,00	100,00	100,00	
IMC<P3 (%)	21,00	0,00	16,50	<0,01
P3<IMC<P50 (%)	64,20	40,29	59,20	
P50<IMC<P90 (%)	7,40	40,90	12,60	
IMC>P90 (%)	7,40	27,30	11,70	
TOTAL	100,00	100,00	100,00	
Sin tratamiento con AUDC (%)	49,40	77,30	55,30	0,02
Con tratamiento con AUDC (%)	50,60	22,70	44,70	
TOTAL	100,00	100,00	100,00	
Sin trasplante pulmonar (%)	72,50	27,50	100,00	0,004
Con trasplante pulmonar (%)	100,00	0,00	100,00	
TOTAL	78,80	21,20	100,00	
No fallecidos (%)	75,30	24,70	100,00	0,030
Fallecidos (%)	100,00	0,00	100,00	
TOTAL	78,80	21,20	100,00	

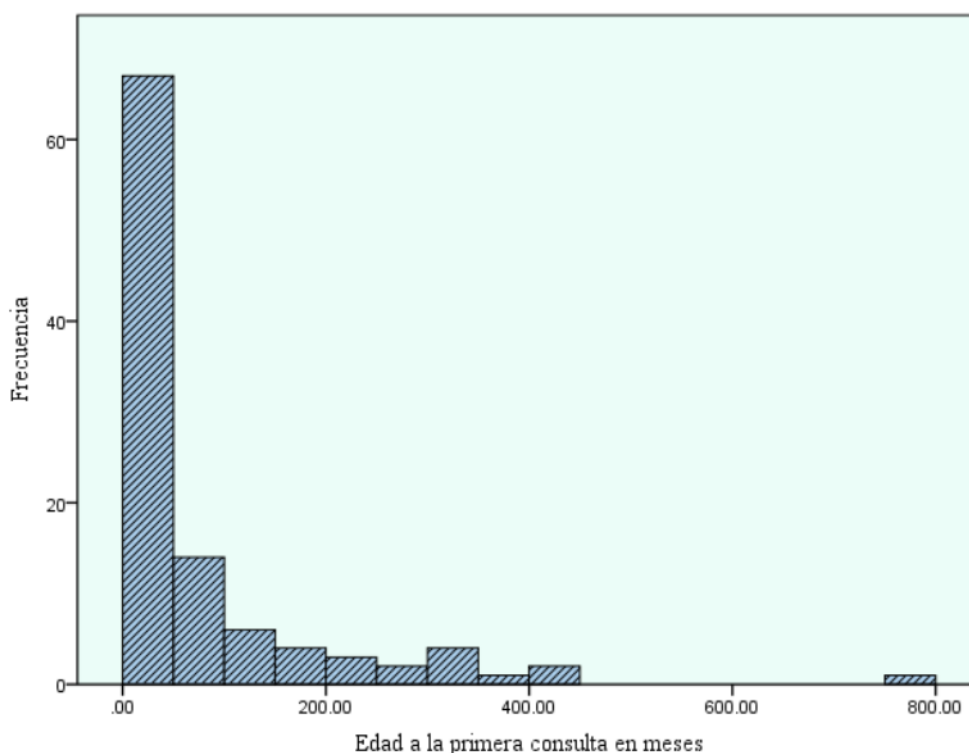
AUDC: ácido ursodesoxicólico; g: gramo; IMC: índice de masa corporal; mcg: microgramo.

OBJETIVO PRINCIPAL: Describir las características clínico-epidemiológicas de pacientes con Fibrosis Quística.

5.2 CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICAS DE LA POBLACIÓN A ESTUDIO.

En el periodo de estudio se incluyeron un total de 104 pacientes, de los cuales un 43,30% son varones y un 56,70% mujeres. La edad media a la que estos pacientes tuvieron la primera consulta médica relacionada con FQ es de 75,00 meses (6,25 años) y mediana de 23,00 meses (rango 0,00-788,00 y desviación estándar de 123,30) (Figura 8).

Figura 8: Distribución de la edad de los pacientes en la primera consulta.



La edad media actual de la población de estudio es de 26,20 años, con una mediana de 25,00 años (rango 3,00-70,00; desviación estándar 13,60 años).

El tiempo medio de seguimiento de estos pacientes es de 19,90 años (238,90 meses) y la mediana es de 19,50 años (2,80 – 45,70 y desviación estándar de 10,50).

5.2.1 Forma de presentación.

El 21,20% de los pacientes estudiados se diagnosticaron por cribado neonatal. Al diagnóstico del restante 78,80% se llegó por sospecha clínica tras presentar síntomas de la enfermedad (Figura 9).

En el grupo de no cribado, el 43,90% de los pacientes han sido diagnosticados de FQ tras presentar problemas respiratorios. Un 12,20% de los pacientes se diagnosticaron tras presentar íleo meconial y un 10,98% por retraso ponderal. El 32,93% restante se diagnosticó por otros motivos o por una combinación de los anteriores (Figura 9):

- los síntomas respiratorios se presentaron en combinación con complicaciones gastrointestinales en un 17,07% de los pacientes

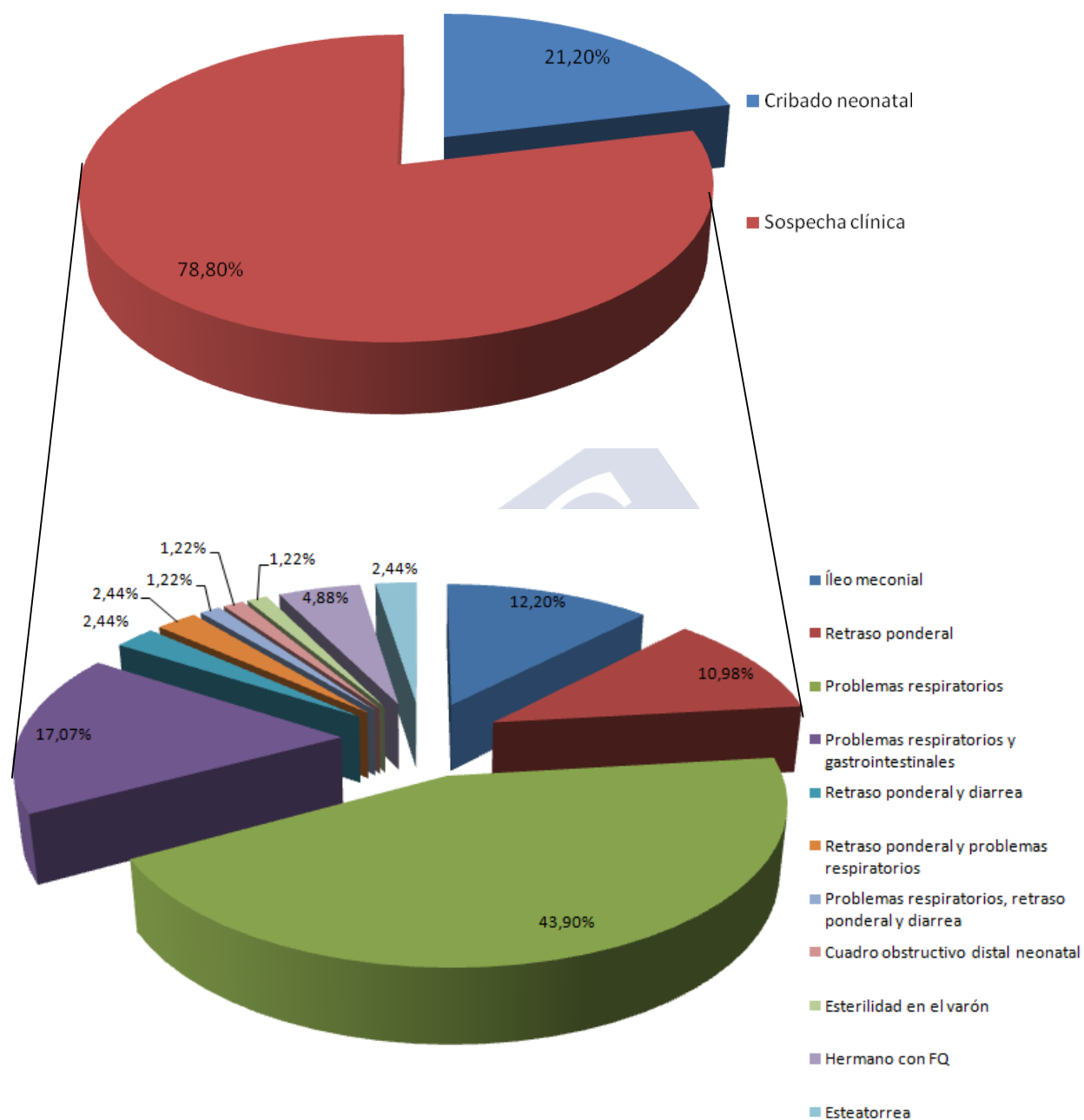
- el retraso ponderal se asoció a diarrea en un 2,44%

- la asociación de retraso ponderal y problemas respiratorios se presentó al diagnóstico en un 2,44% de los pacientes

- un 1,22% presentó una asociación de retraso ponderal y problemas tanto respiratorios como gastrointestinales (diarrea)

- el 9,76% de los pacientes se diagnosticaron otros motivos: al diagnóstico de 4 pacientes (4,88%) se llegó porque tienen un hermano con FQ, al diagnóstico de otros dos pacientes (2,44%) se llegó tras sospecha clínica por cuadros de esteatorrea. Un paciente se diagnosticó por presentar un cuadro de obstrucción intestinal distal en el período neonatal (a los dos meses de edad) y en otro caso el diagnóstico se realizó en el contexto de estudio de esterilidad en el varón, al presentar azoospermia por agenesia de los vasos deferentes.

Figura 9: Método de diagnóstico y manifestaciones clínicas en los pacientes diagnosticados antes del cribado neonatal.



5.2.2 Pruebas al diagnóstico.

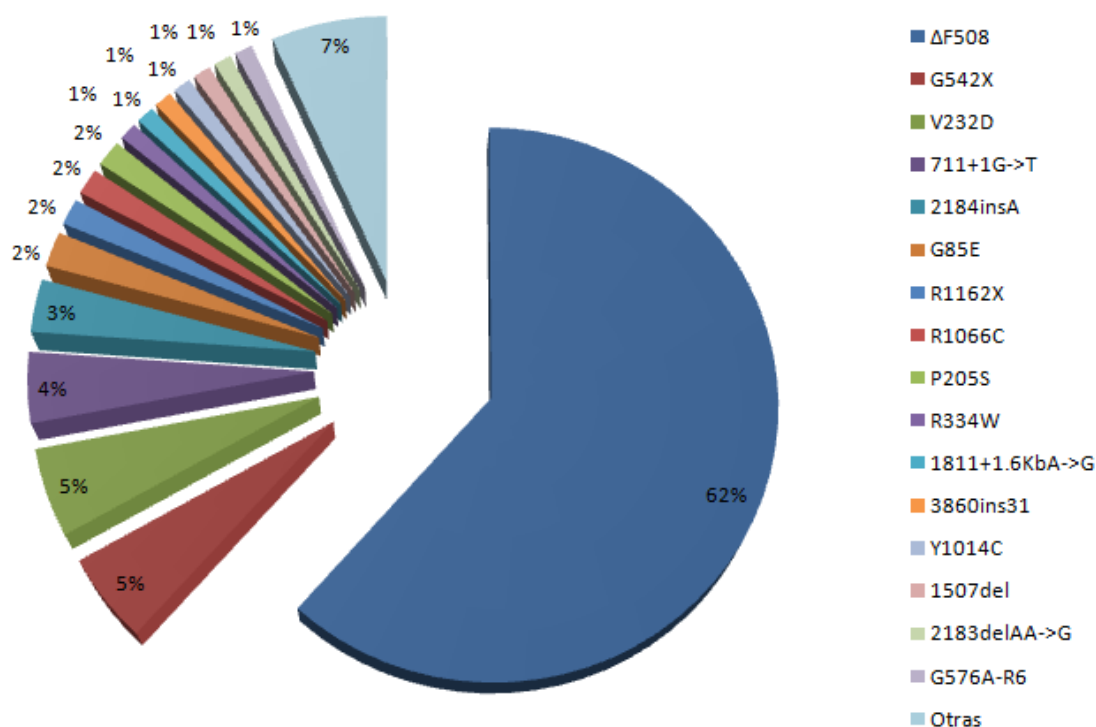
5.2.2.1 Perfil de mutaciones.

El 75,00% de los pacientes presentan la mutación $\Delta F508$ (78 pacientes). El 39,42% del total de pacientes la presenta en homocigosis (41 pacientes). Esto supone un porcentaje de presencia de dicha mutación en el 61,66% de los alelos. Las mutaciones más frecuentes en nuestra población de estudio, después de la $\Delta F508$, son la G542X y la V232D, presentes cada una de ellas en un 5,18% de los alelos analizados. En un 4,15% encontramos la mutación 711+1G->T y en un 3,11% la 2184insA. Mutaciones menos frecuentes son G85E presente en el 2,07% de los alelos; la R1162X, la R1066C y la P205S presentes en un 1,55% y las R334W, 1811+1.6KbA->G, 3860ins31, Y1014C, G576A-R668C, $\Delta I507$ y 2183delAA->G presentes en el 1,04%. Otras mutaciones encontradas presentes sólo en el 0,52% de los alelos estudiados serían las siguientes: G576A, Q1100P, G551D, D1270N, 1069delCA, Y1381X, E588V, R117H, R75Q+R668C, L997F, R74W, A107V y M595I (Tabla 13) (Figura 10). En total, en nuestra población de 104 pacientes encontramos 29 mutaciones diferentes en el gen *CFTR*. De dos pacientes no se dispone de datos de genética y se han encontrado 11 alelos normales. Por ello tenemos información de 193 alelos con mutación.

Tabla 13: Frecuencia de presentación de las variantes genéticas encontradas en los alelos estudiados.

Variante	Frecuencia	Porcentaje (%)
ΔF508	119	61,66
G542X	10	5,18
V232D	10	5,18
711+1G->T	8	4,15
2184insA	6	3,11
G85E	4	2,07
R1162X	3	1,55
R1066C	3	1,55
P205S	3	1,55
R334W	2	1,04
1811+1.6KbA->G	2	1,04
3860ins31	2	1,04
Y1014C	2	1,04
ΔI507	2	1,04
2183delAA->G	2	1,04
G576A-R668C	2	1,04
Q1100P	1	0,52
G576A	1	0,52
G551D	1	0,52
D1270N	1	0,52
1069delCA	1	0,52
Y1381X	1	0,52
E588V	1	0,52
R117H	1	0,52
R75Q+R668C	1	0,52
L997F	1	0,52
R74W	1	0,52
A107V	1	0,52
M595I	1	0,52

Figura 10: Distribución mutaciones encontradas.

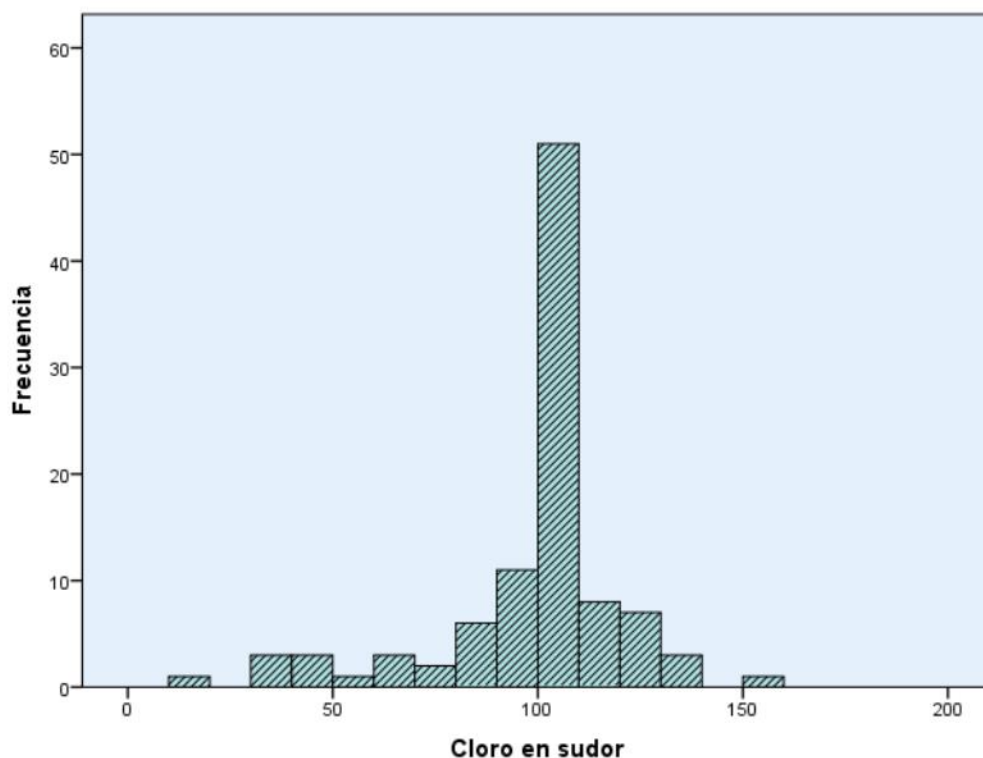


5.2.2.2 Cloro en sudor.

La media de cloro en sudor para el conjunto de los pacientes fue de 96,30 mEq/L, con una mediana de 100,00 mEq/L (18-150). Disponemos de datos de cloro en sudor de 100 pacientes.

El 92,00% de los pacientes estudiados presentaron valores de cloro en sudor $\geq 60,00$ mEq/L (media 101,32; mediana 100,00) y por tanto son pacientes con la forma “clásica” de la enfermedad (65).

El 8,00% de los pacientes estudiados presentan “FQ no clásica o atípica” (65, 115). Un paciente (1,00% de la población estudiada) tiene valores de cloro en sudor normales (<30,00 mEq/L): 18,00 mEq/L. El 7,00% presenta valores de cloro en sudor intermedios (30,00-59,00 mEq/L) con una media de 41,29 mEq/L y una mediana de 40,00 mEq/L (Figura 11).

Figura 11: Distribución de los valores de cloro en sudor en la muestra de pacientes.

5.2.2.3 Pruebas funcionales respiratorias al diagnóstico.

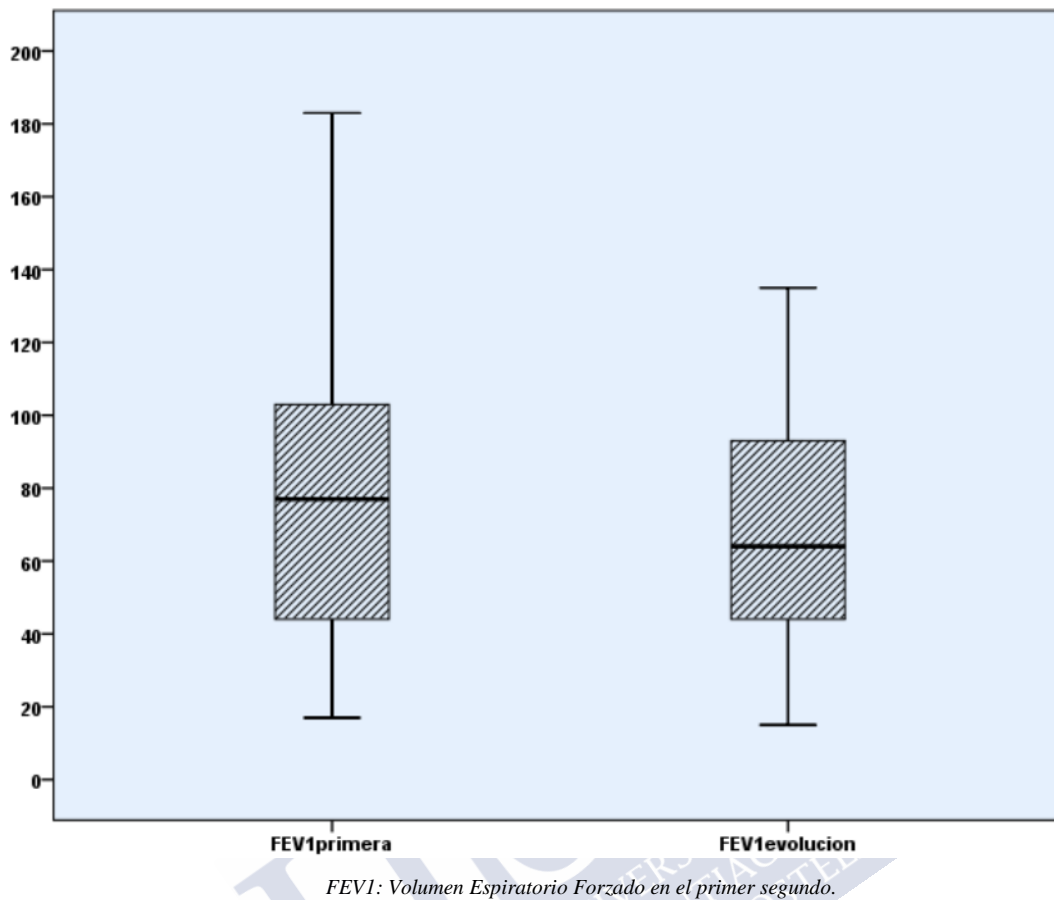
Para evaluar la función pulmonar analizamos la primera FEV1 realizada en 93 pacientes. Observamos valores de función pulmonar inferiores a la normalidad en el conjunto de los pacientes: media $74,86 \pm 36,15$; mediana 77,00; rango 166; IC 67,51 – 82,21 (Tabla 14) (Figura 12).

Tabla 14: Función pulmonar al diagnóstico.

		Total pacientes	Menores de edad	Mayores de edad
FEV1 (%) al diagnóstico	N válidos	93	26	67
	Media	74,86	100,83	64,78
	Mediana	77,00	108,50	69,00
	Desviación estándar	36,14	34,98	31,44
	Mínimo	17,00	27,40	17,00
	Máximo	183,00	183,00	140,00

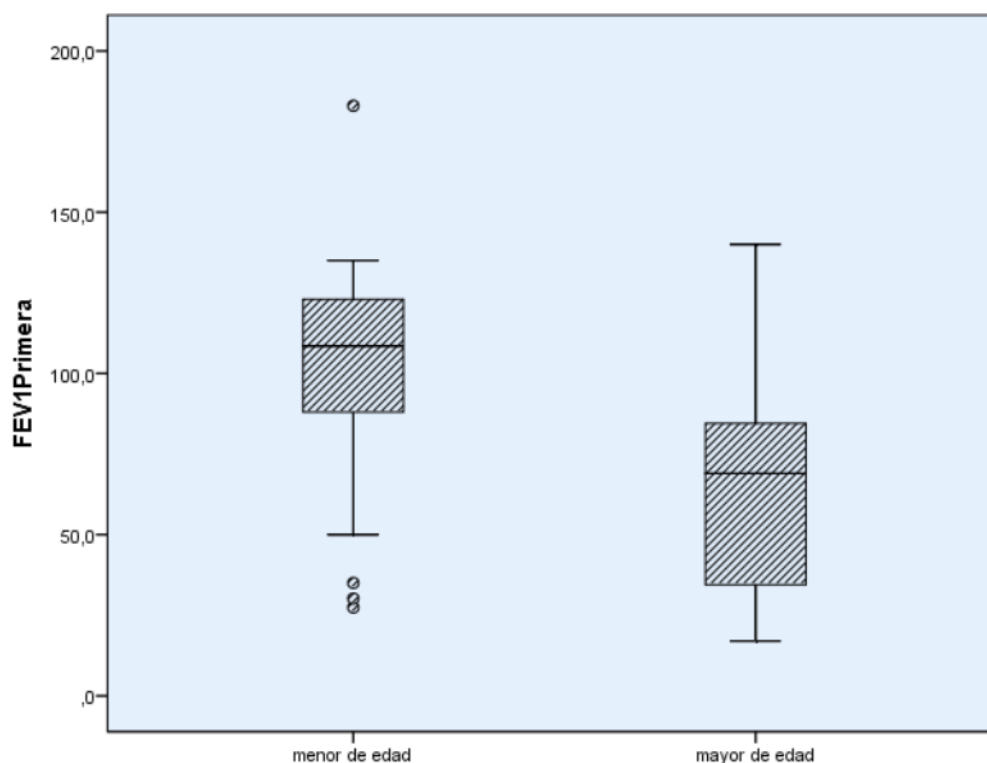
FEV1: Volumen Espiratorio Forzado en el primer segundo; N: número de pacientes estudiados.

Figura 12: Función pulmonar de los pacientes analizados (FEV1%).



Si dividimos a la población estudiada en dos grupos, menores de 18 años y a partir de los 18 años de edad, observamos que la primera FEV1 para el grupo de menores de 18 años es de: media $100,83 \pm 34,98$; mediana 108,50; rango 155,60; IC 114,96 – 88,70. Para el grupo de pacientes con 18 años o más los resultados son los siguientes: media $64,78 \pm 31,44$; mediana 69,00; rango 123,00 IC 57,25 – 72,31 (Figura 13).

Figura 13: Función pulmonar de los pacientes analizados al inicio de la enfermedad (FEV1%) según mayoría de edad o no.



FEV1: Volumen Espiratorio Forzado en el primer segundo

5.2.2.4 Otros hallazgos respiratorios.

Observamos que un 8,70% de los pacientes presentaron pólipos nasales y un 20,20% presentó bronquiectasias.

5.2.2.5 Pruebas de función pancreática: elastasa y grasa en heces al diagnóstico.

En la población de estudio podemos observar que el 74,76% de los pacientes analizados presentan unos niveles de elastasa pancreática inferiores a 200,00 mcg/g, lo que indica que son insuficientes pancreáticos. El 25,24% de los pacientes estudiados son suficientes pancreáticos. Un 3,85% de la población estudiada presentó pancreatitis (3 pacientes pancreatitis crónica y 1 pancreatitis aguda).

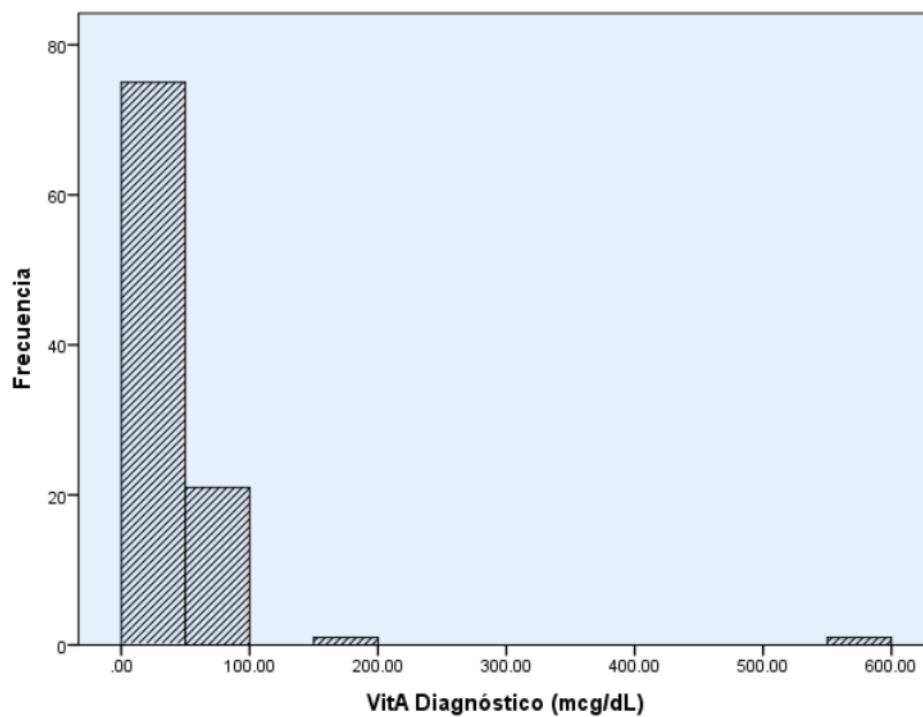
Se midió la presencia de grasa en heces al diagnóstico de la enfermedad. Los valores obtenidos detectaron la presencia de grasa en heces en un 28,89% de los pacientes. De los 26

pacientes que presentaron valores positivos de grasa en heces, dos de ellos (7,69%) tenían valores de elastasa pancreática normales. Uno de ellos al ser reevaluado en la evolución de la enfermedad presentó valores negativos de grasa en heces. En la evolución de la enfermedad, 3 pacientes suficientes pancreáticos presentaron grasa en heces positiva.

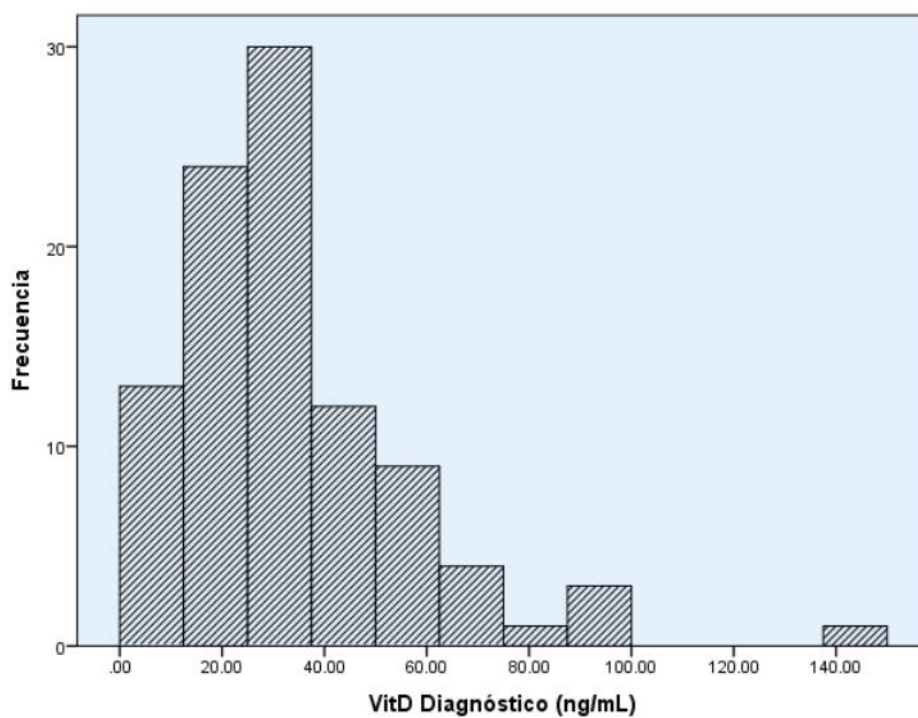
5.2.2.6 Parámetros analíticos nutricionales al diagnóstico: vitaminas, hierro y ferritina.

Los valores medios y mediana de vitaminas A, D y E encontrados en la población estudiada en el momento de diagnóstico de la enfermedad están dentro de la normalidad (Figura 14). A nivel individual, hay pacientes que presentan niveles superiores o inferiores a los considerados como normales para su edad. La población estudiada presentó un valor medio de vitamina A de 42,19 mcg/dL y mediana de 36,00 mcg/dL. Un 5,10% de los pacientes estudiados presentan valores de hipervitaminosis A y un 29,59% tienen hipovitaminosis A. El valor medio de 25-OH vitamina D obtenido de la muestra de pacientes estudiada es de 34,09 ng/mL y el valor mediana de 28,00 ng/mL. La media de la 25-OH vitamina D está en el rango normal mientras que la mediana se acerca al valor inferior de normalidad (30,00 ng/mL). El 22,68% de los pacientes para los cuales tenemos valores de 25-OH vitamina D en el diagnóstico presentan niveles bajos de 25-OH vitamina D. Un paciente presenta niveles elevados de 25-OH vitamina D (143,00 ng/mL; siendo el límite superior normal 100,00 ng/mL). El valor medio de vitamina E obtenido de los pacientes analizados es de 900,55 mcg/dL y la mediana de 895,90 mcg/dL. Un 15,00% de estos presentan valores de vitamina E por debajo de la normalidad y un 5,00% valores por encima de los considerados normales para su edad.

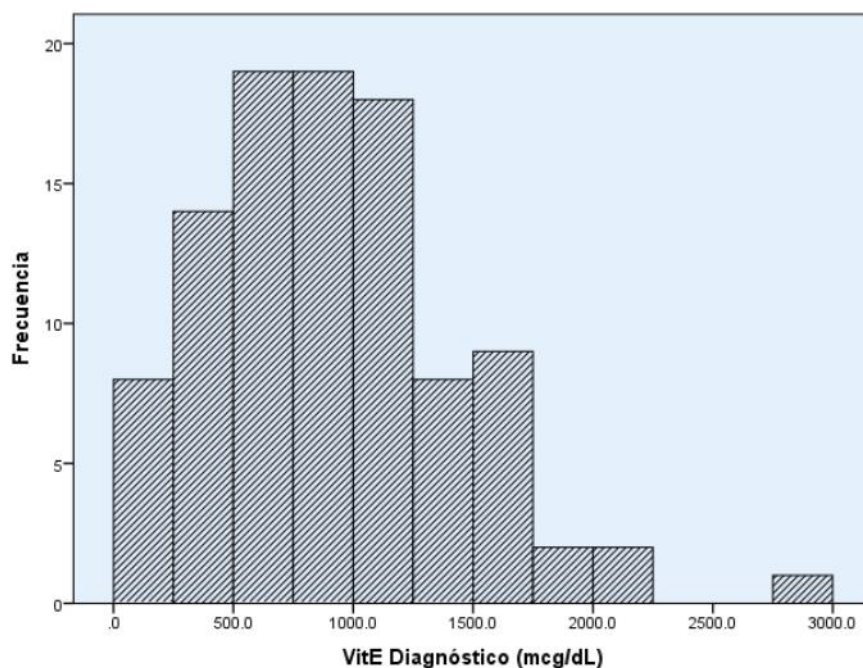
Figura 14: Distribución de niveles de vitaminas liposolubles al diagnóstico de los pacientes analizados.



dL: decilitro; mcg: microgramo; VitA: vitamina A.

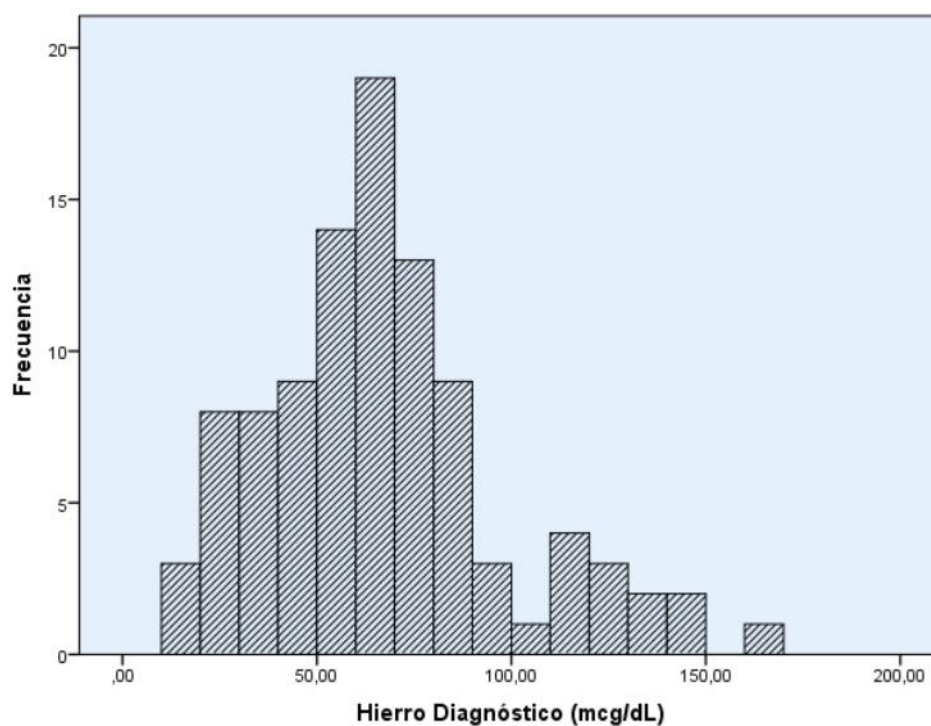


mL: mililitro; ng: nanogramo; VitD: 25-OH vitamina D.

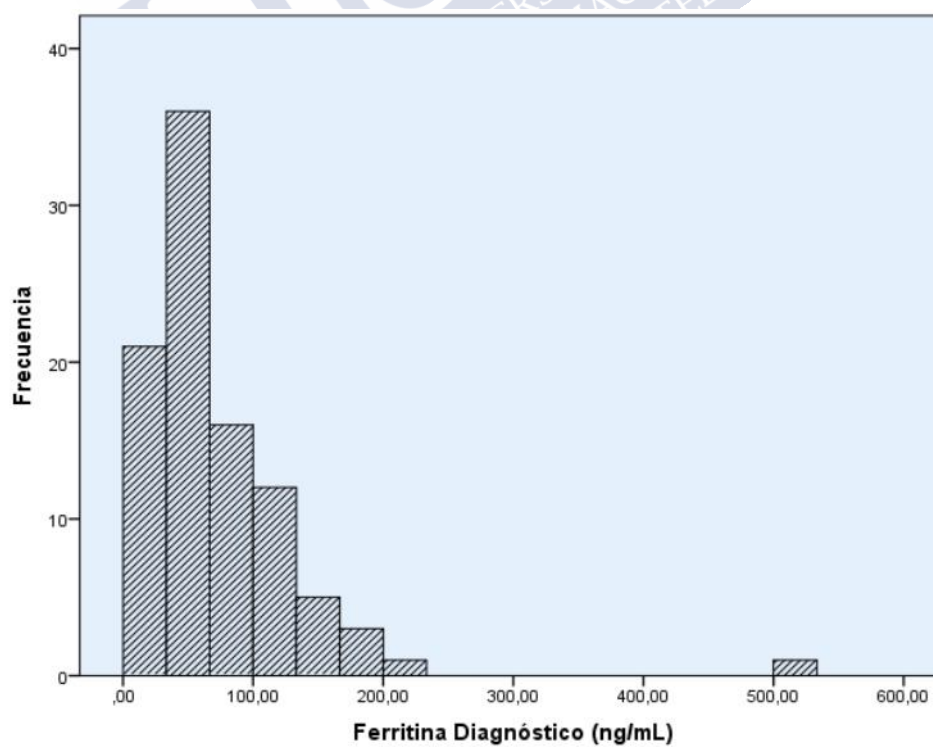


dL: decilitro; mcg: microgramo; VitE: vitamina E.

Los valores medios y medianas de hierro y ferritina para el conjunto de la población de estudio son normales (Figura 15). El valor medio de hierro es de 66,00 mcg/dL y la mediana de 63,00 mcg/dL. En el momento del diagnóstico de la enfermedad 17 (17,17%) pacientes presentaron bajos niveles de hierro en sangre. En el caso de la ferritina, los valores de la media y mediana son de 72,42 ng/mL y 55,00 ng/mL respectivamente. Seis pacientes (6,31%) han presentado valores bajos y uno (1,05%) valores elevados de ferritina al diagnóstico de la enfermedad.

Figura 15: Distribución de niveles de hierro y ferritina al diagnóstico de los pacientes analizados.

dL: decilitro; mcg: microgramo.

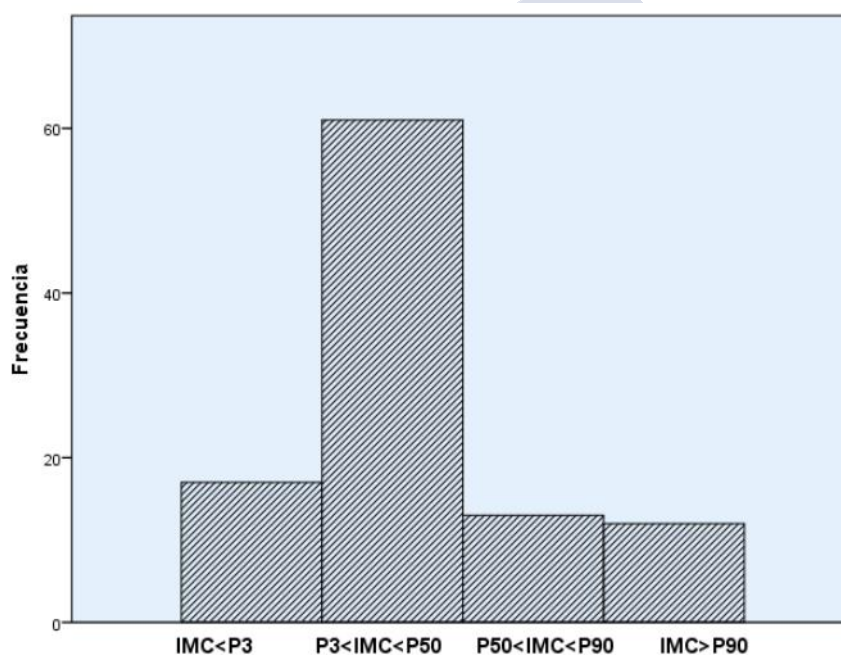


mL: mililitro; ng: nanogramo.

5.2.2.7 Valoración antropométrica y estado nutricional al diagnóstico: IMC.

Para evaluar el estado nutricional de los pacientes los dividimos en cuatro grupos en función del IMC corregido para sexo y edad de cada uno de ellos. En la Figura 16, podemos observar que un 28,20% de los pacientes estudiados no presentaban un buen estado nutricional en el momento del diagnóstico de la enfermedad (el 16,50% de los mismos estaba en un estado de desnutrición y un 11,70% en sobrepeso). Así, podemos considerar que la mayoría de los pacientes (71,80%) presentaban un estado nutricional adecuado si tenemos en cuenta el IMC.

Figura 16: Distribución del estado nutricional, considerando el IMC, al diagnóstico de los pacientes analizados.



IMC: índice de masa corporal.

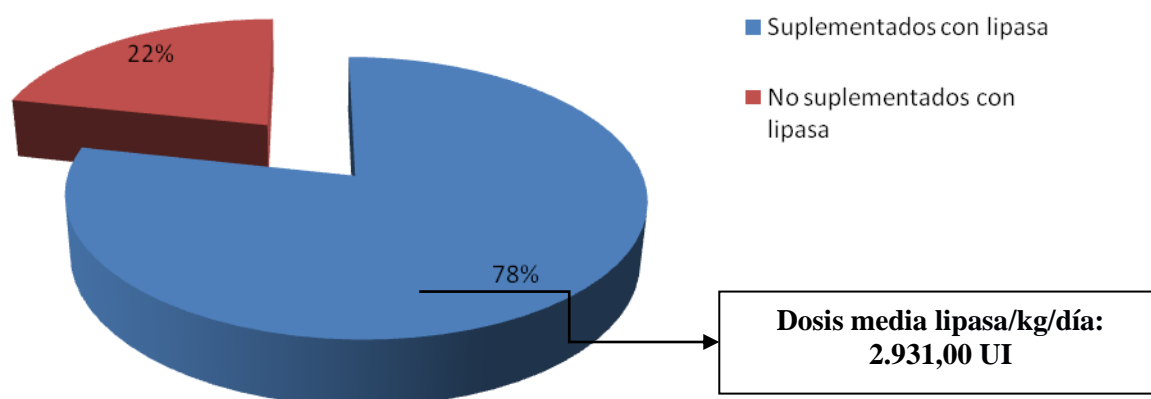
5.2.3 Tratamiento.

En función del estado y de la sintomatología presentada los pacientes han sido sometidos a distintos tratamientos. El tratamiento respiratorio se adapta en cada momento a las necesidades de cada paciente. Como tratamiento de base, en todos los pacientes con manifestaciones respiratorias se utiliza fisioterapia respiratoria y soluciones salinas hipertónicas. La antibioterapia se utiliza en función de la presencia o no de datos de infección

respiratoria (se trata la misma en función de la cepa que esté colonizando al paciente en ese momento) y también de modo preventivo. En este apartado nos centramos en los tratamientos que reciben nuestros pacientes desde el punto de vista digestivo.

Los pacientes con mala función pancreática son tratados con enzimas pancreáticas: lipasa, amilasa y proteasa. En nuestra población de estudio se han administrado enzimas pancreáticas al 78,40% de los pacientes. Estos pacientes han utilizado de media 2.931,00 UI lipasa/kg/día (mediana de 2.550,00 y desviación estándar de 1.739,60) (Figura 17). El 21,60% de nuestros pacientes no toman enzimas pancreáticas. Un 15,38% de los pacientes suficientes pancreáticos son tratados con enzimas pancreáticas. Estos pacientes recibieron enzimas pancreáticas por presentar hábito intestinal alterado y doloroso (diarrea crónica, aerofagia, cambio en la consistencia de las heces, dolor abdominal intenso...).

Figura 17: Tratamiento con lipasa.



kg: kilogramo; UI: unidades internacionales.

El porcentaje de pacientes tratados con vitaminas es muy parecido para las vitaminas A, D y E. El 83,50% de pacientes reciben vitamina A, el 88,50% 25-OH vitamina D y el 81,70% vitamina E. Estudiando los tratamientos recibidos por nuestros pacientes, observamos que todos los pacientes desnutridos están recibiendo vitaminas A, D y E además de enzimas pancreáticas.

Aproximadamente la mitad de nuestros pacientes presentan problemas hepáticos, estando un 44,70% de los mismos a tratamiento con ácido ursodesoxicólico.

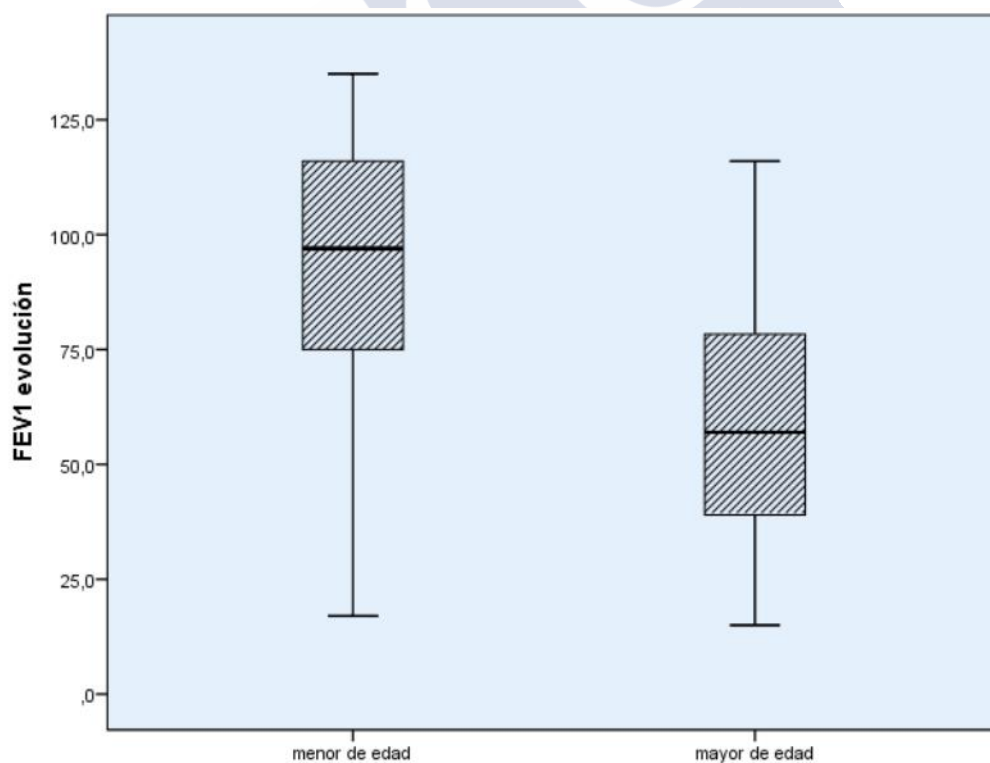
5.2.4 Pruebas en la evolución.

5.2.4.1 Pruebas respiratorias en la evolución.

En la actualidad, observamos valores de función pulmonar inferiores a la normalidad en el conjunto de los pacientes, presentando valores de FEV1 media $67,19 \pm 30,86$; mediana 64,00; rango 120,00; IC 60,92 – 73,46 (Figura 12).

Si dividimos a la población estudiada en dos grupos, menores de 18 años y a partir de los 18 años de edad, observamos que la primera FEV1 en la actualidad para el grupo de menores de 18 años es de: media $90,72 \pm 31,11$; mediana 97,00; rango 118,00; IC 77,64 – 102,78. Para el grupo de pacientes con 18 años o más los resultados indican una FEV1 inferior: media $58,02 \pm 25,64$; mediana 57,00; rango 101,00 IC 51,91 – 64,19 (Figura 18).

Figura 18: Función pulmonar de los pacientes analizados en la evolución (FEV1%) según mayoría de edad o no.



FEV: Volumen Espiratorio Forzado en el primer segundo

5.2.4.2 Pruebas digestivas en la evolución.

La medición de la grasa en heces de nuestros pacientes en la actualidad muestra que el 21,10% de los mismos presenta valores positivos mientras que en el 78,90% de los casos analizados no se encontró grasa en heces.

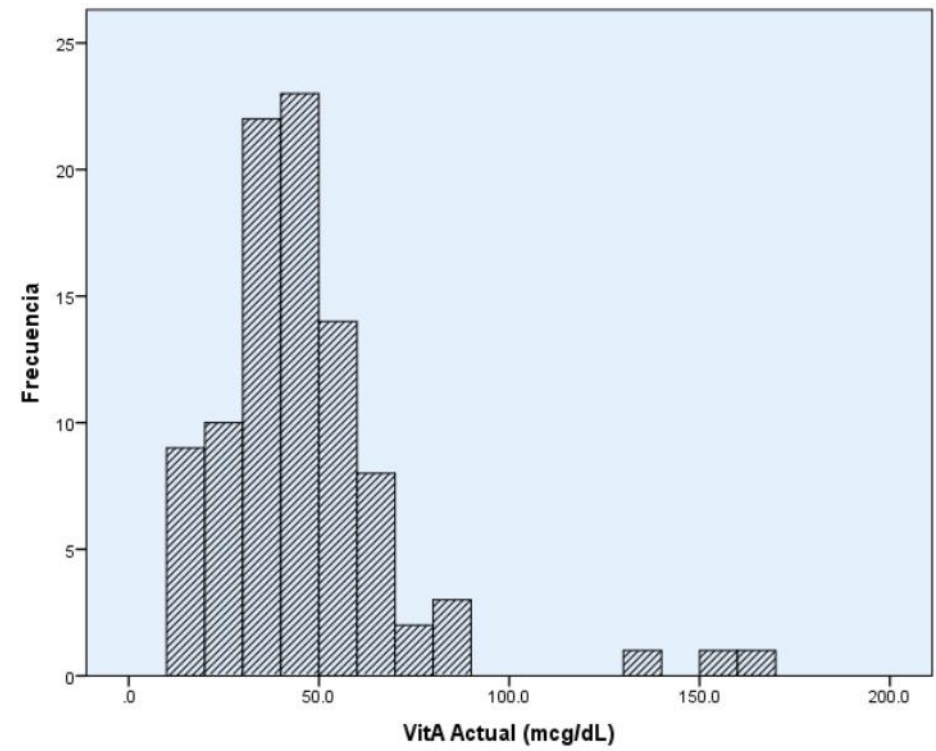
Analizando los datos más recientes de los pacientes (Tabla 15), vemos que los valores medios de vitaminas A, D y E del conjunto de la muestra estudiada están dentro de la normalidad (vitamina A 45,24 mcg/dL; 25-OH vitamina D 31,33 ng/mL; vitamina E 970,03 mcg/dL) (Figura 19). Lo mismo pasa con las medianas: vitamina A 41,50 mcg/dL; 25-OH vitamina D 29,50 ng/mL; vitamina E 981,00 mcg/dL. Considerando a los pacientes individualmente (Tabla 16), se aprecia como un 8,51% de pacientes presenta déficit de vitamina A, un 2,12% déficit de vitamina E, siendo el déficit de 25-OH vitamina D el más frecuente (21,87%). Encontramos pacientes con valores de vitamina A y E superiores a los considerados normales para su edad, un 5,32% en el caso de la vitamina A y un 1,06% para la vitamina E. Ningún paciente presentó niveles de hipervitaminosis D en la actualidad.

Tabla 15: Valores de vitaminas liposolubles A, D y E en la actualidad.

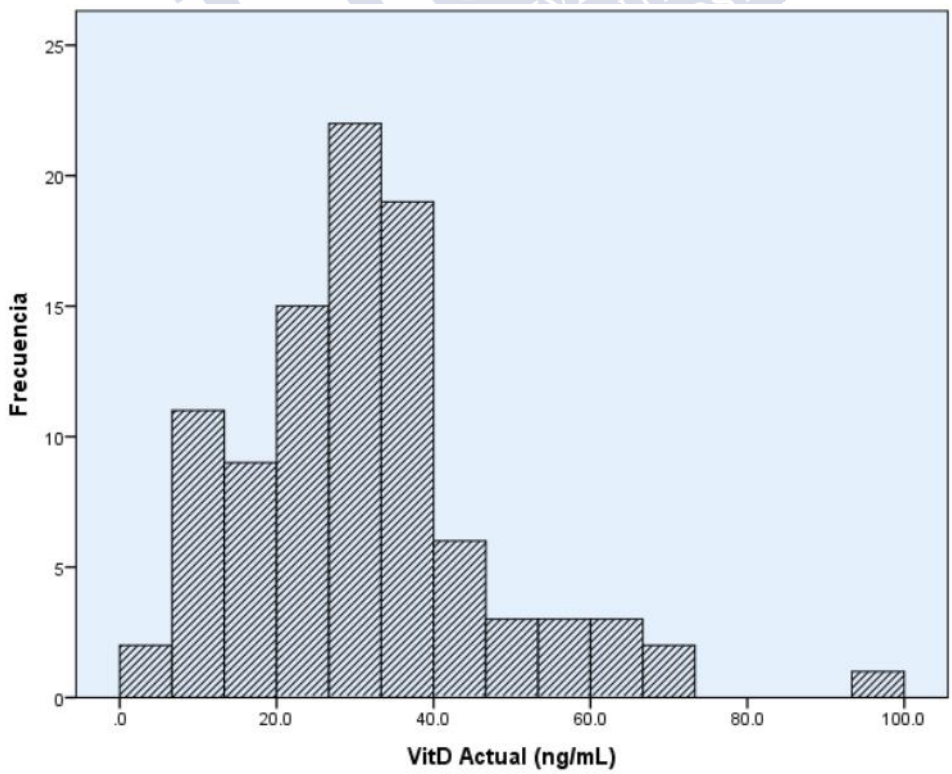
	N	Media	Mediana	Desviación estándar
Vitamina A actual (mcg/dL)	94	45,24	41,50	25,20
25-OH vitamina D actual (ng/mL)	96	31,33	29,50	15,76
Vitamina E actual (mcg/dL)	94	970,03	981,00	410,01

dL: decilitro; mcg: microgramo; mL: mililitro; N: número de pacientes estudiados; ng: nanogramo.

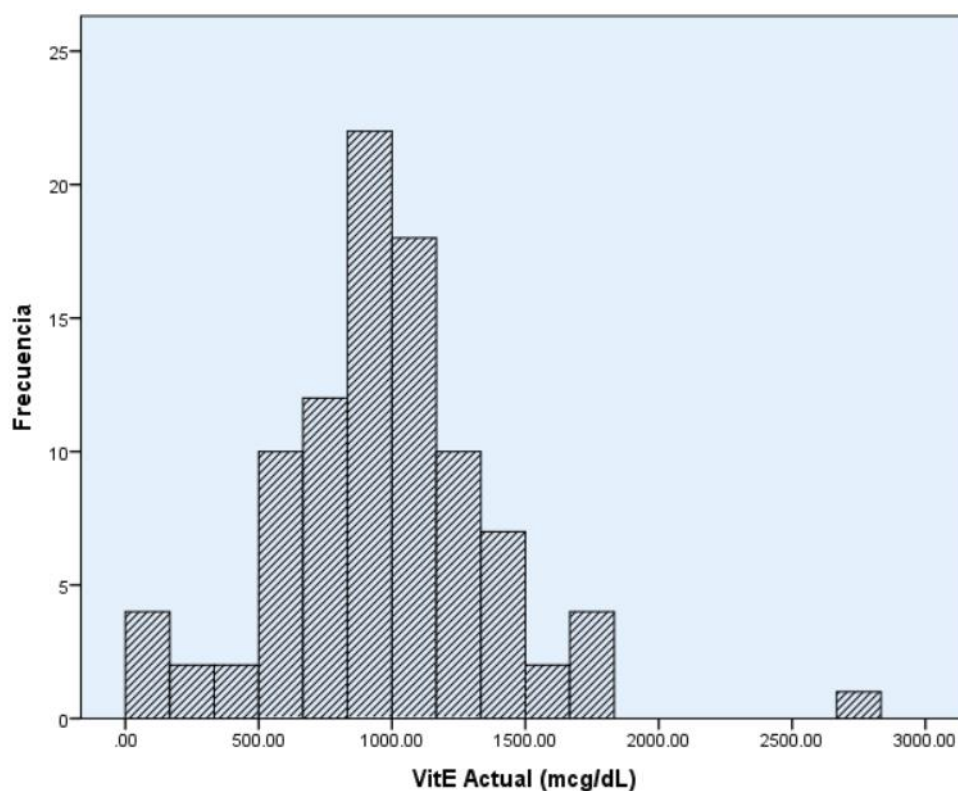
Figura 19: Distribución de niveles de vitaminas liposolubles A, D y E en la actualidad de los pacientes analizados.



dL: decilitro; mcg: microgramo; VitA: vitamina A



mL: mililitro; ng: nanogramo; VitD: 25-OH vitamina D.



dL: decilitro; mcg: microgramo; VitE: vitamina E.

Tabla 16: Pacientes con valores de vitaminas liposolubles fuera de la normalidad (en porcentaje).

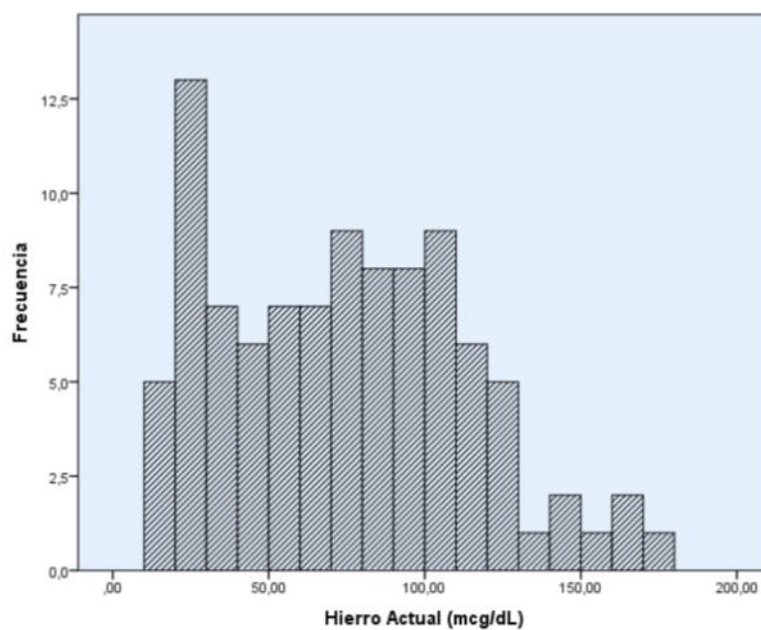
		DIAGNÓSTICO	ACTUALIDAD
Vitamina A	Hipervitaminosis (%)	5,10	5,32
	Hipovitaminosis (%)	29,59	8,51
25-OH vitamina D	Hipervitaminosis (%)	1,03	0,00
	Hipovitaminosis (%)	22,68	21,87
Vitamina E	Hipervitaminosis (%)	5,00	1,06
	Hipovitaminosis (%)	15,00	2,12

Los valores medios y medianas de hierro y ferritina actuales para el conjunto de la población de estudio son normales. Valor medio de hierro en sangre 73,73 mcg/dL, mediana de 72,00 mcg/dL. Valor medio de ferritina 159,17 ng/mL, mediana de 57,50 ng/mL. Se ha encontrado que el 23,71% de los pacientes tiene niveles bajos de hierro. Cabe destacar que el 5,15% de dichos pacientes han fallecido. En el caso de la ferritina, el 8,33% de los pacientes han presentado valores bajos en las últimas pruebas (Tabla 17) (Figura 20).

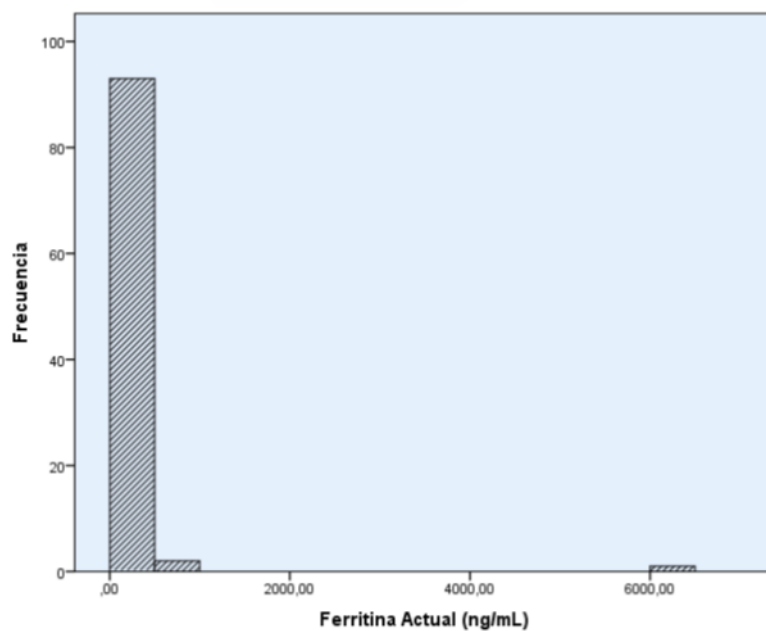
Tabla 17: Valores de hierro y ferritina en la actualidad.

	N	Media	Mediana	Desviación estándar
Hierro actual (mcg/dL)	97	73,73	72,00	39,34
Ferritina actual (ng/mL)	96	159,17	57,50	630,27

dL: decilitro; mcg: microgramo; mL: mililitro; N: número de pacientes estudiados; ng: nanogramo.

Figura 20: Distribución de niveles de hierro y ferritina actuales de los pacientes analizados.

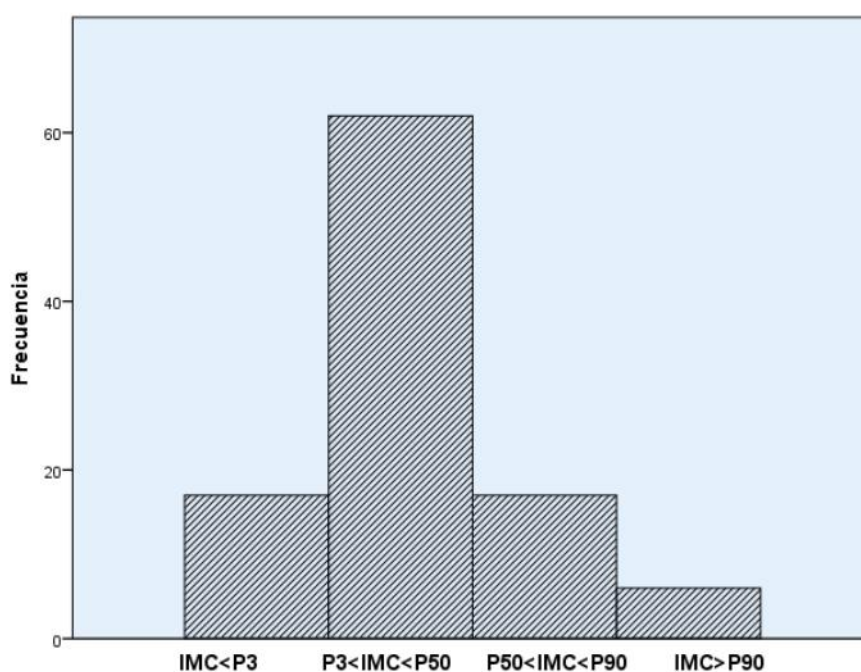
dL: decilitro; mcg: microgramo.



mL: mililitro; ng: nanogramo.

Utilizando el IMC corregido para sexo y edad en cada paciente para evaluar el estado nutricional actual, observamos que el 77,59% de los pacientes presentan un estado nutricional entre P3 y P90, estando fuera de este rango en el 22,60% de los sujetos analizados (Figura 21). En este sentido, el 16,70% de los pacientes presentan un IMC <P3 mientras que un 5,90% de los mismos presentan un IMC >P90.

Figura 21: Distribución del estado nutricional actual de los pacientes analizados.



IMC: índice de masa corporal.

OBJETIVO SECUNDARIO: Analizar la influencia de diferentes variables en el curso evolutivo: sexo, estado nutricional, función pancreática, presencia de mutación $\Delta F508$.

5.3 INFLUENCIA DEL SEXO EN LAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICAS DEL PACIENTE.

Analizando diferentes parámetros clínicos y necesidad de tratamiento en los pacientes estudiados en función del sexo de los mismos, encontramos diferencias estadísticamente significativas en el caso de los valores de cloro en sudor, FEV1, tratamiento con 25-OH vitamina D y función pancreática en función del sexo de los pacientes.

En el caso de los niveles de cloro en sudor, los valores encontrados en las mujeres son superiores a los encontrados en los varones: 100,98 mEq/L frente a 90,05 mEq/L ($p=0,021$) (Tabla 18) (Figura 22).

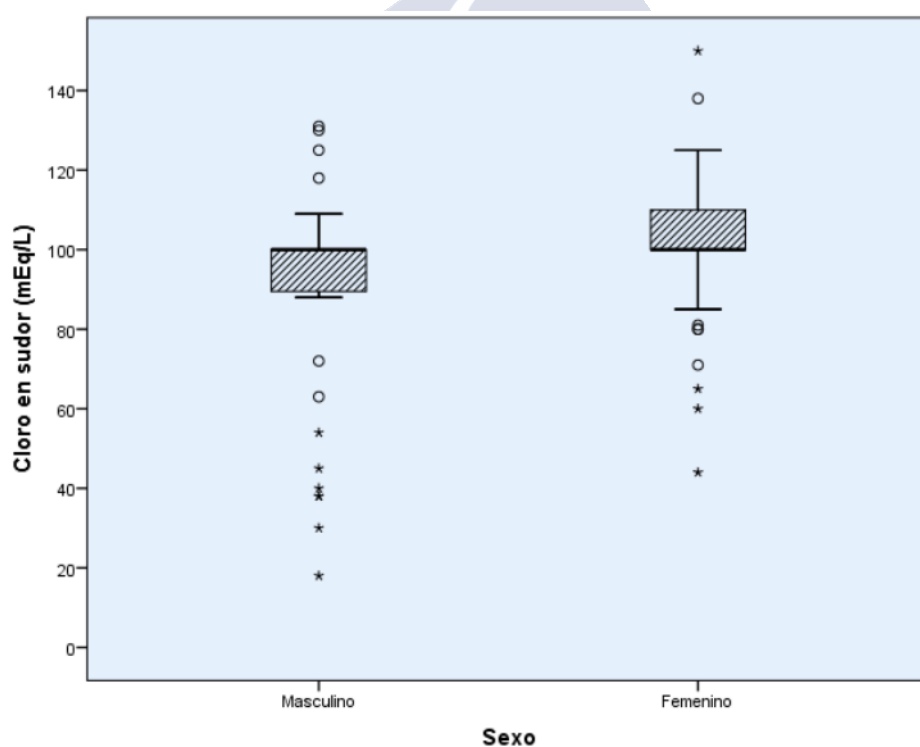
La función pulmonar es significativamente inferior en las mujeres que en los hombres, tanto en el momento del diagnóstico de la enfermedad como en su evolución, descendiendo el valor de FEV1 en ambos casos con el paso del tiempo: al momento del diagnóstico, el FEV1 medio en las mujeres es significativamente inferior al de los hombres: 63,29% en las mujeres frente a un 90,20% en los hombres ($p<0,001$). Estas diferencias se mantienen en la evolución con significancia estadística: FEV1 media en la evolución en sexo femenino: 60,26%, FEV1 media en la evolución en sexo masculino: 76,36% ($p=0,017$) (Tabla 18) (Figura 22).

El tratamiento con 25-OH vitamina D sigue la misma tendencia, la media de 25-OH vitamina D aportada por día en el caso de las mujeres es de 988,25 UI mientras que en los hombres es de 789,69 UI ($p=0,022$) (Tabla 18) (Figura 22).

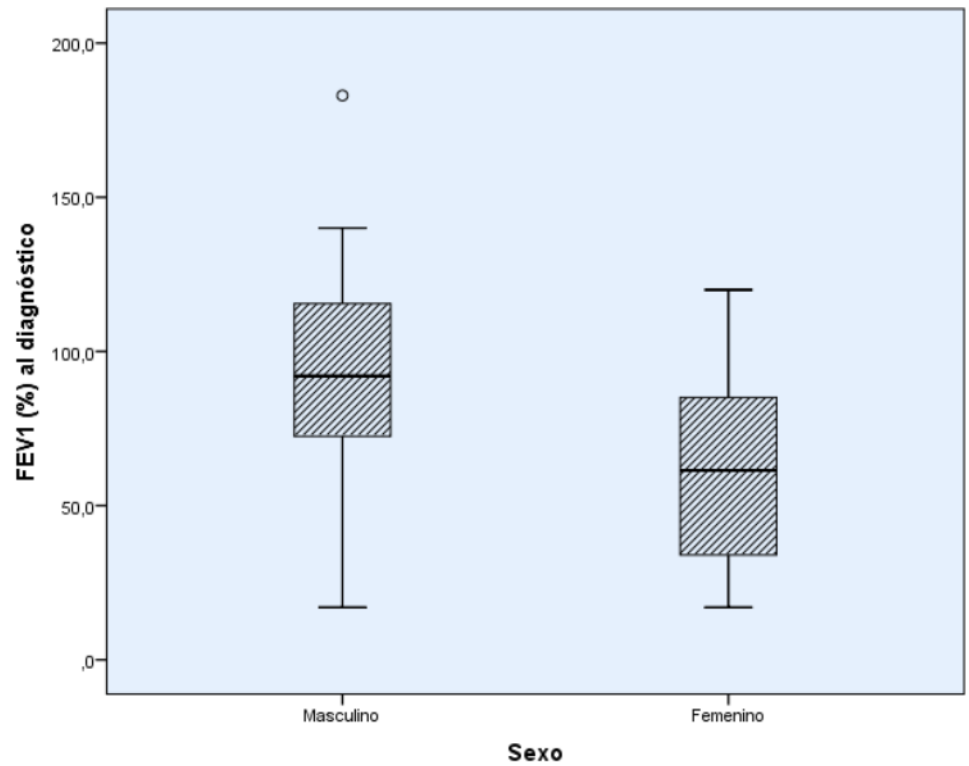
Tabla 18: Valores de cloro en sudor, función pulmonar y tratamiento con 25-OH vitamina D en función del sexo.

	SEXO MASCULINO				SEXO FEMENINO				p
	Media	N	DE	Mediana	Media	N	DE	Mediana	
Cloro en sudor (mEq/L)	90,05	43	26,44	100,00	100,98	57	16,93	100,00	0,021
FEV1 Diagnóstico (%)	90,20	40	37,28	92,00	63,29	53	30,85	61,40	<0,001
FEV1 Actual (%)	76,36	40	35,73	76,50	60,26	53	27,71	57,30	0,017
Tratamiento con 25-OH vitamina D/día (UI)	789,69	45	721,65	600,00	988,25	59	577,47	1.000,00	0,022

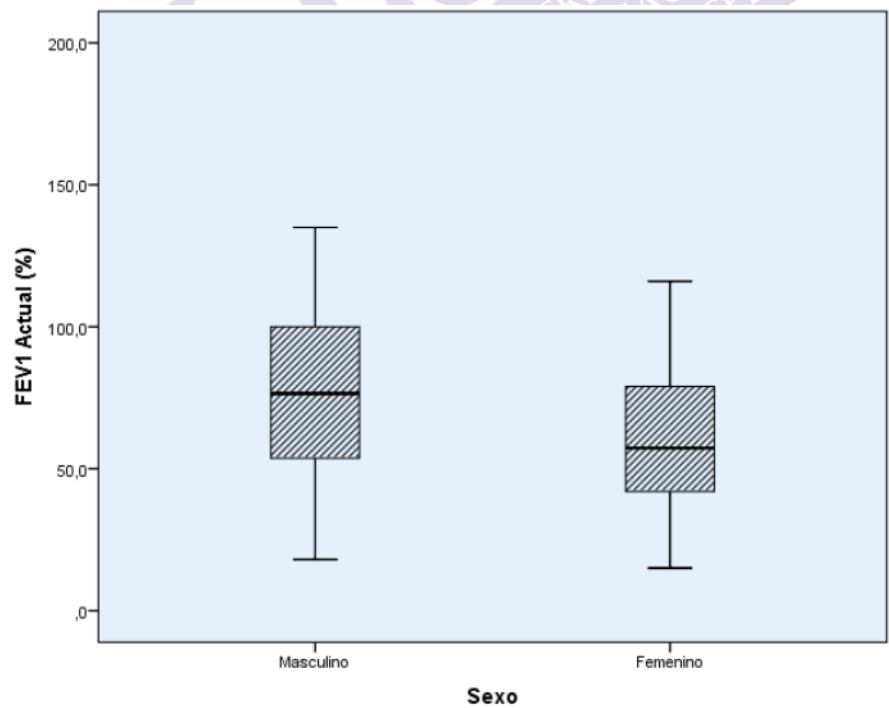
DE: desviación estándar; FEV1: Volumen Espiratorio Forzado en el primer segundo; L: litro; mEq: miliequivalente; N: número de pacientes estudiados; UI: unidades internacionales.

Figura 22: Distribución de niveles de cloro en sudor, función pulmonar y tratamiento con 25-OH vitamina D en función del sexo de los pacientes analizados.

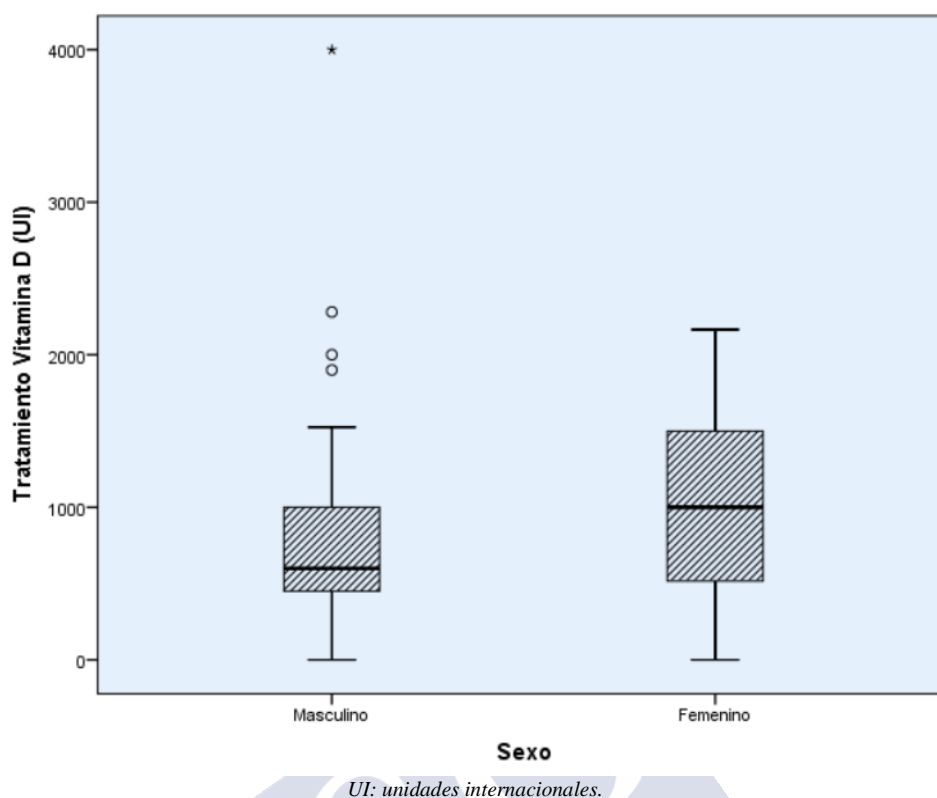
L: litro; mEq: miliequivalente.



FEV1: Volumen Espiratorio Forzado en el primer segundo.



FEV1: Volumen Espiratorio Forzado en el primer segundo.



Al analizar la función pancreática encontramos que también en este caso las mujeres presentan con más frecuencia insuficiencia pancreática que los varones. Por una parte los valores de elastasa pancreática son inferiores a $<200,00$ mcg elastasa/g de heces en el 84,50% de las mujeres y en el 62,50% de los varones ($p=0,010$). Estos resultados explican que el número de mujeres con tratamiento sustitutivo con enzimas pancreáticas sea superior al de los hombres. El 87,90% de las mujeres reciben tratamiento sustitutivo con enzimas pancreáticas, en el grupo de hombres lo reciben el 65,90% ($p=0,007$) (Tabla 19). Además, se aprecia como las mujeres precisan mayores dosis de tratamiento enzimático sustitutivo para conseguir un control adecuado de su situación digestiva; siendo la dosis media de lipasa en las mujeres de 2.681,76 U lipasa/kg/día frente a la media de 1.794,23 U lipasa/kg/día utilizadas en el caso de los hombres ($p=0,011$).

El 79,20% de los pacientes que recibieron un trasplante pulmonar son mujeres, siendo el 20,80% de los pacientes trasplantados de pulmón varones. Esta diferencia tiene significancia estadística ($p=0,011$) (Tabla 19).

Tabla 19: Niveles de elastasa pancreática, porcentaje de pacientes con y sin tratamiento con enzimas pancreáticas y trasplantes pulmonares realizados según sexo.

	SEXO MASCULINO	SEXO FEMENINO	TOTAL	p
Elastasa pancreática <200 mcg/g (%)	62,20	84,50	74,80	0,010
Elastasa pancreática ≥200 mcg/g (%)	37,80	15,50	25,20	
TOTAL	100,00	100,00	100,00	
Sin tratamiento con enzimas pancreáticas (%)	34,10	12,10	21,60	0,007
Con tratamiento con enzimas pancreáticas (%)	65,90	87,90	78,40	
TOTAL	100,00	100,00	100,00	
Sin trasplante pulmonar (%)	50,00	50,00	100,00	0,011
Con trasplante pulmonar (%)	20,80	79,20	100,00	
TOTAL	43,30	56,70	100,00	

g: gramo; mcg: microgramo.

No se han encontrado diferencias significativas ($p=0,152$) entre varones y mujeres en la presencia o no de la mutación más frecuente, $\Delta F508$, ni en la presencia de ésta en homocigosis o heterocigosis en el caso de los pacientes que presentan dicha variable (Tabla 20).

Tabla 20: Mutación $\Delta F508$ según el sexo.

	SEXO MASCULINO	SEXO FEMENINO	TOTAL	p
Sin $\Delta F508$ (%)	20,00	26,30	23,50	0,152
Con $\Delta F508$ en1 alelo (%)	46,70	28,10	36,30	
Con $\Delta F508$ en2 alelos (%)	33,30	45,60	40,20	
TOTAL	100,00	100,00	100,00	

Otros valores analizados en función del sexo pero para los cuales no se encontraron diferencias estadísticamente significativas son la presencia de pólipos nasales, bronquiectasias o pancreatitis; el estado nutricional; la presencia de grasa en heces; los niveles sanguíneos de vitaminas (A, D y E), de hierro y de ferritina; el tratamiento con vitamina A o con ácido ursodesoxicólico y el *exitus*. A pesar de que en estos casos las diferencias encontradas en función del sexo no son significativas sigue habiendo una tendencia a un peor estado de salud

en el sexo femenino. Por ejemplo, el 66,70% de los pacientes que presentaron pólipos nasales o bronquiectasias son mujeres. Dentro de las mujeres el 10,20% presentaron pólipos nasales o bronquiectasias frente a un 6,70% en el caso de los hombres. El 60,50% de los pacientes tratados con vitamina A, el 57,60% de los tratados con 25-OH vitamina D o el 54,30% de los tratados con ácido ursodesoxicólico son mujeres. El 73,30% de los pacientes fallecidos eran mujeres, pero esta diferencia tampoco es significativa ($p=0,161$).

5.3.1 Influencia del sexo en las características clínico-epidemiológicas de los pacientes diagnosticados por métodos clásicos.

Si tenemos en cuenta sólo a los pacientes diagnosticados por métodos distintos al cribado neonatal, se observa que presentan resultados diferentes en función del sexo con significación estadística para la función pulmonar tanto al diagnóstico de la enfermedad como en la actualidad, teniendo peor función pulmonar las mujeres ($p=0,001$ y $p=0,040$ respectivamente) (Tabla 21); en la presencia de la mutación $\Delta F508$ ($p=0,046$) y en la necesidad de trasplante pulmonar o *exitus* ($p=0,011$) (Tabla 22). El 26,50% de las mujeres presentan mutaciones distintas de la $\Delta F508$ frente a un 6,50% de los varones. El 51,00% de las mujeres diagnosticadas por métodos distintos al cribado neonatal han recibido un trasplante pulmonar o han fallecido, mientras que este porcentaje en el grupo de los hombres es de un 22,60%.

Tabla 21: Valores de función pulmonar inicial y actual en los pacientes diagnosticados por métodos clásicos en función del sexo.

	SEXO MASCULINO				SEXO FEMENINO				p
	Media	N	DE	Mediana	Media	N	DE	Mediana	
FEV1 Diagnóstico (%)	83,07	30	36,10	85,50	57,47	47	27,56	54,00	0,001
FEV1 Actual (%)	69,81	30	32,48	67,50	54,83	47	24,39	51,00	0,040

DE: desviación estándar; FEV1: Volumen Espiratorio Forzado en el primer segundo.

Tabla 22: Presencia de la mutación $\Delta F508$ y necesidad de trasplante pulmonar o fallecimiento en los pacientes diagnosticados por métodos clásicos en función del sexo.

	SEXO MASCULINO	SEXO FEMENINO	TOTAL	p
Sin $\Delta F508$ (%)	6,50	26,50	18,80	0,046
Con $\Delta F508$ en1 alelo (%)	48,40	28,60	36,30	
Con $\Delta F508$ en2 alelos (%)	45,20	44,90	45,00	
TOTAL	100,00	100,00	100,00	
Sin trasplante o <i>exitus</i> (%)	77,40	49,00	59,80	0,011
Con trasplante o <i>exitus</i> (%)	22,60	51,00	40,20	
TOTAL	100,00	100,00	100,00	

Otros valores analizados en función del sexo en los pacientes diagnosticados por métodos distintos al cribado neonatal son: la edad a la primera consulta, el valor de cloro en sudor, la suficiencia pancreática, la necesidad de tratamiento con enzimas pancreáticas o vitaminas A, D o E, la presencia de pancreatitis, bronquiectasias, pólipos nasales o grasa en heces. No se han apreciado diferencias en estos parámetros en función del sexo. Sí se han encontrado diferencias, aunque no estadísticamente significativas, para el estado nutricional y la necesidad de tratamiento con ácido ursodesoxicólico (Tabla 23).

Tabla 23: Estado nutricional y necesidad de tratamiento con ácido ursodesoxicólico en los pacientes diagnosticados por métodos clásicos en función del sexo.

	SEXO MASCULINO	SEXO FEMENINO	TOTAL
IMC<P3 (%)	13,30	26,00	21,30
P3<IMC<P50 (%)	73,30	60,00	65,00
P50<IMC<P90 (%)	10,00	14,00	12,50
IMC>P90 (%)	3,30	0,00	1,30
TOTAL	100,00	100,00	100,00
Sin tratamiento con AUDC (%)	38,70	56,00	49,40
Con tratamiento con AUDC (%)	61,30	44,00	50,60
TOTAL	100,00	100,00	100,00

IMC: índice de masa corporal; AUDC: ácido ursodesoxicólico.

5.4 INFLUENCIA DEL ESTADO NUTRICIONAL EN EL PACIENTE.

Observamos que existe una relación significativa entre el estado nutricional que presentaba el paciente en el momento del diagnóstico y los niveles de vitamina E en sangre. De este modo, niveles más altos de vitamina E se relacionan con IMC para sexo y edad más altos ($p=0,001$) (Tabla 24). En el caso de las vitaminas A y D no se aprecia esta relación, ni tampoco esta relación se mantiene a lo largo del tiempo considerando el estado nutricional actual de los pacientes y la última determinación de vitaminas realizada.

Tabla 24: Niveles de vitamina E al diagnóstico en función del IMC corregido para sexo y edad.

		IMC<P3	P3<IMC<P50	P50<IMC<P90	IMC>P90	TOTAL
Niveles de vitamina E al diagnóstico (mcg/dL)	Media	588,13	878,38	1.108,39	1.195,97	900,55
	N	15	61	12	12	100
	Desviación estándar	345,89	522,25	584,47	318,23	512,44
	Mediana	564,00	890,00	1.092,00	1.081,30	895,90

dL: decilitro; IMC: índice de masa corporal; mcg: microgramo; N: número de pacientes estudiados.

5.5 INFLUENCIA DE LA FUNCIÓN PANCREÁTICA EN EL PACIENTE.

Para estudiar la influencia de la función pancreática en el paciente dividimos al grupo de estudio en dos subgrupos: suficientes pancreáticos e insuficientes pancreáticos y analizamos las características clínicas, fenotípicas y la evolución de ambos subgrupos.

Existe una relación entre la función pancreática y los niveles de vitaminas liposolubles estudiadas, de modo que en los pacientes con insuficiencia pancreática los niveles de vitaminas son inferiores. Esta relación se aprecia tanto al diagnóstico como en la evolución. La relación entre función pancreática y niveles séricos de vitamina E al diagnóstico es significativa ($p=0,03$) (Tabla 25). Se encuentran mayores niveles de vitamina E en los pacientes suficientes pancreáticos. Lo mismo pasa con los niveles de vitaminas A, D y ferritina al diagnóstico, pero en este caso las diferencias encontradas no tienen significación estadística. Sí hay significancia estadística en las diferencias encontradas en los niveles de 25-OH vitamina D séricos en la actualidad ($p=0,007$) (Tabla 25), siendo los niveles de esta vitamina mayores en los pacientes suficientes pancreáticos. No encontramos diferencias estadísticamente significativas para las vitaminas A, E, hierro y ferritina en la actualidad en

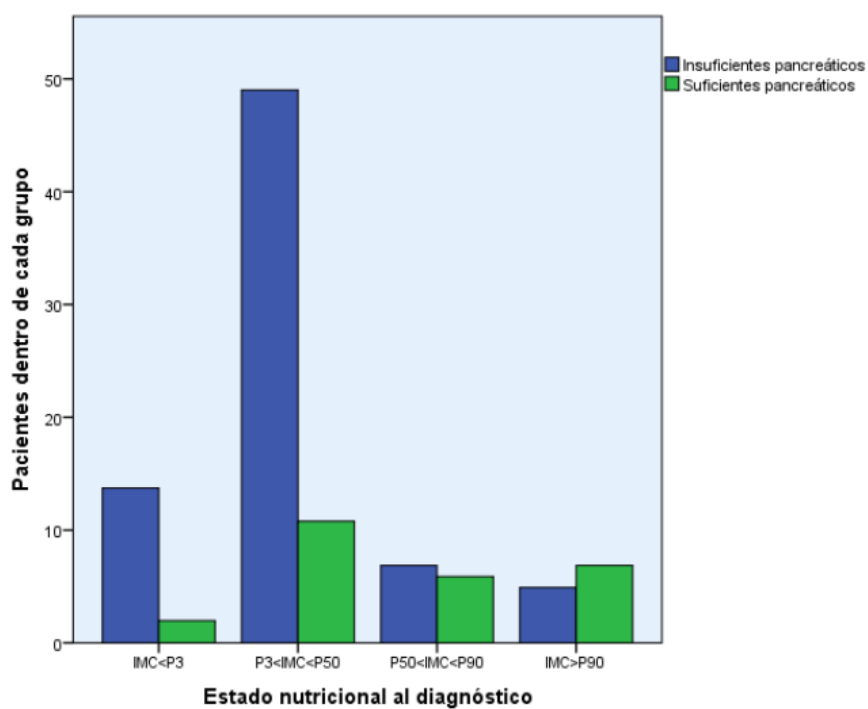
función del estado pancreático. Observamos que los niveles de ferritina al diagnóstico en los pacientes insuficientes pancreáticos (media ferritina al diagnóstico: 70,63 ng/mL) son inferiores a dichos niveles en los pacientes suficientes pancreáticos (media ferritina al diagnóstico: 77,72 ng/mL), pero esto no se mantiene en la evolución, siendo los niveles medios de ferritina en la actualidad de 176,29 ng/mL en los pacientes insuficientes pancreáticos y de 109,88 ng/mL en los suficientes.

Tabla 25: Niveles de vitaminas E al diagnóstico y 25-OH vitamina D en la actualidad según la función pancreática.

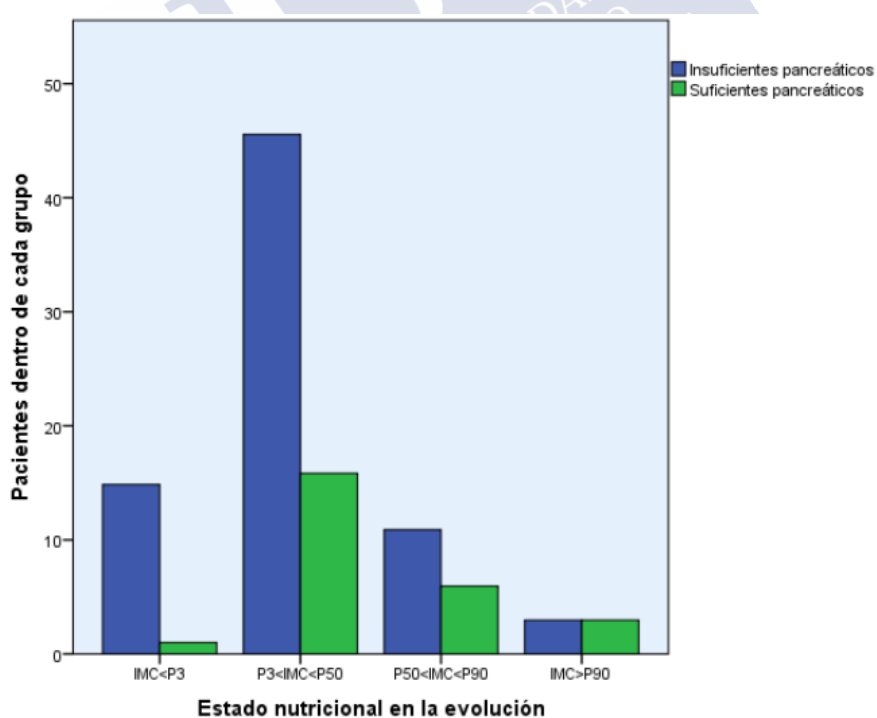
		Vitamina E al diagnóstico (mcg/dL)	25-OH vitamina D actual (ng/mL)
Elastasa pancreática <200 mcg/g (%)	Media	866,35	29,43
	N	75	72
	Desviación estándar	535,41	16,25
	Mediana	750,00	28,00
Elastasa pancreática ≥200 mcg/g (%)	Media	1.003,18	37,03
	N	25	24
	Desviación estándar	429,78	12,87
	Mediana	1.030,00	36,00
p		0,030	0,007

dL: decilitro; g: gramo; mcg: microgramo; mL: mililitro; N: número de pacientes estudiados; ng: nanogramo.

El estado nutricional de los pacientes está relacionado con la función pancreática de los mismos. El 87,50% de los pacientes que presentaron IMC corregido para sexo y edad inferior al percentil 3 en el momento del diagnóstico son insuficientes pancreáticos (Figura 23). Esta relación se confirma si analizamos el estado nutricional de los pacientes en la actualidad, observándose que el 93,75% de los pacientes desnutridos en la actualidad son insuficientes pancreáticos (Figura 23).

Figura 23: Estado nutricional al diagnóstico y en la evolución según la función pancreática.

IMC: índice de masa corporal.



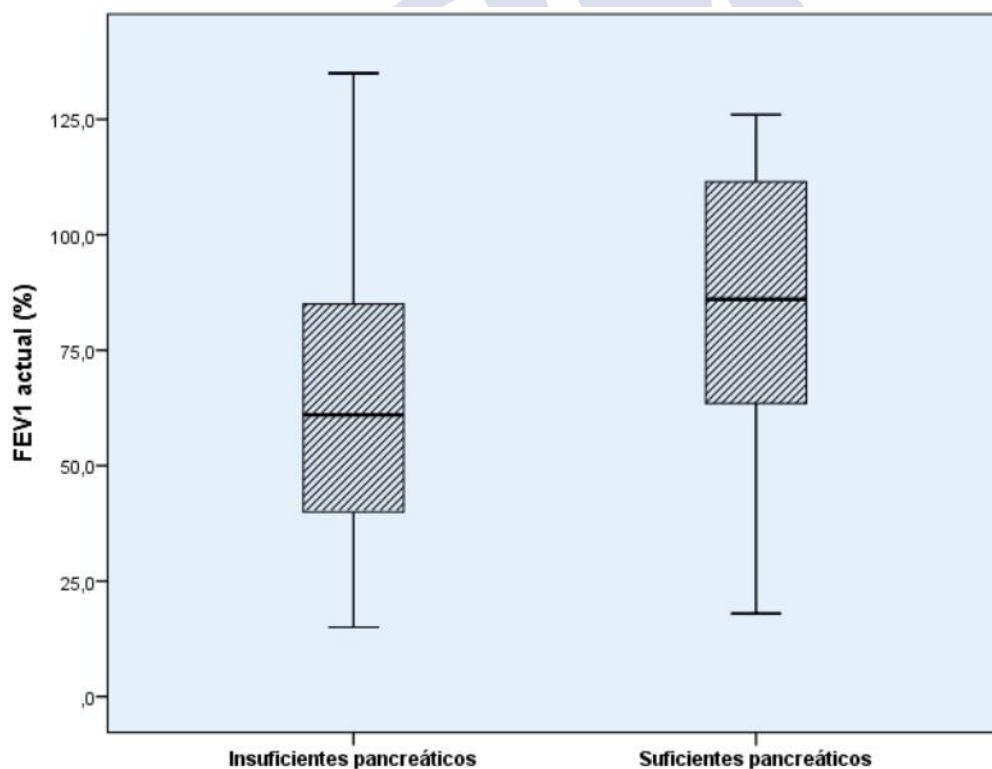
IMC: índice de masa corporal.

Podemos observar que la función pulmonar en los pacientes insuficientes pancreáticos es significativamente peor que en los suficientes pancreáticos ($p=0,006$) (Tabla 26) (Figura 24).

Tabla 26: Función pulmonar actual según la función pancreática.

		FEV1 actual (%)
Elastasa pancreática <200 mcg/g (%)	Media	62,79
	N	73
	Desviación estándar	29,77
	Mediana	61,00
Elastasa pancreática ≥200 mcg/g (%)	Media	84,93
	N	19
	Desviación estándar	29,95
	Mediana	86,00
p		0,006

FEV1: Volumen Espiratorio Forzado en el primer segundo; g: gramo; mcg: microgramo; N: número de pacientes estudiados.

Figura 24: Función pulmonar actual según la función pancreática (p=0,006).

FEV1: Volumen Espiratorio Forzado en el primer segundo

5.6 INFLUENCIA DE LA MUTACIÓN $\Delta F508$.

Dividimos a los pacientes en dos grupos en función de la presencia o no de la mutación más frecuente, la $\Delta F508$ y estudiamos las características y evolución de los mismos.

No encontramos diferencias significativas en la edad de la primera consulta de los pacientes según la mutación causante de la enfermedad sea la $\Delta F508$ o no, tanto en heterocigosis como en homocigosis (Tabla 27).

Tabla 27: Edad de la primera consulta en función de la presencia de la mutación $\Delta F508$.

		Sin $\Delta F508$	$\Delta F508$ en 1 alelo	$\Delta F508$ en 2 alelos	p
Edad a la primera consulta (meses)	Media	120,37	67,86	59,31	0,771
	N	24,00	37,00	41,00	
	Desviación estándar	189,58	100,83	87,43	
	Mediana	36,00	26,00	21,00	

N: número de pacientes estudiados.

No encontramos diferencias estadísticamente significativas entre el sexo de los pacientes con la mutación $\Delta F508$ en homocigosis, heterocigosis o sin dicha mutación (Tabla 28).

Tabla 28: Sexo de los pacientes según la presencia de la mutación $\Delta F508$ en homocigosis, heterocigosis o sin dicha mutación.

	Sin $\Delta F508$	$\Delta F508$ en 1 alelo	$\Delta F508$ en 2 alelos	TOTAL	p
Sexo masculino (%)	37,50	56,80	36,60	44,10	0,152
Sexo femenino (%)	62,50	43,20	63,40	55,90	
TOTAL	100,00	100,00	100,00	100,00	

Sí existen diferencias significativas en los niveles de cloro en sudor ($p=0,004$) (Tabla 29). Los pacientes con mayores niveles de cloro en sudor (103,97 mEq/L) son los homocigotos para $\Delta F508$, seguidos por los heterocigotos para dicha mutación (93,31 mEq/L); siendo los pacientes que no presentan esta mutación los que tienen unos valores más bajos de cloro en sudor (86,17 mEq/L).

Tabla 29: Niveles de cloro en sudor según la presencia de la mutación $\Delta F508$.

		Sin $\Delta F508$	$\Delta F508$ en 1 alelo	$\Delta F508$ en 2 alelos	p
Cloro en sudor (mEq/L)	Media	86,17	93,31	103,97	0,004
	N	24,00	36,00	38,00	
	Desviación estándar	27,36	24,04	8,96	
	Mediana	98,50	100,00	100,00	

L: litro; mEq: miliequivalente; N: número de pacientes estudiados.

No encontramos diferencias estadísticamente significativas entre la función pulmonar de los pacientes que presentan la mutación $\Delta F508$ en homocigosis y aquellos que la presentan en heterocigosis o no la presentan (Tabla 30). El estado pulmonar (valorado por FEV1) de los pacientes homocigotos para dicha mutación es peor que para el resto de pacientes, tanto al diagnóstico como en la evolución, pero estos resultados no tienen significancia estadística.

Tabla 30: Función pulmonar según la presencia de la mutación $\Delta F508$.

		Sin $\Delta F508$	$\Delta F508$ en 1 alelo	$\Delta F508$ en 2 alelos	p
FEV1 inicial (%)	Media	76,32	81,55	68,65	0,379
	N	20,00	34,00	38,00	
	Desviación estándar	34,62	38,90	34,49	
	Mediana	78,50	78,00	75,00	
FEV1 en la evolución (%)	Media	67,69	69,95	65,80	0,810
	N	20,00	33,00	39,00	
	Desviación estándar	30,78	30,92	30,93	
	Mediana	61,05	75,00	63,50	

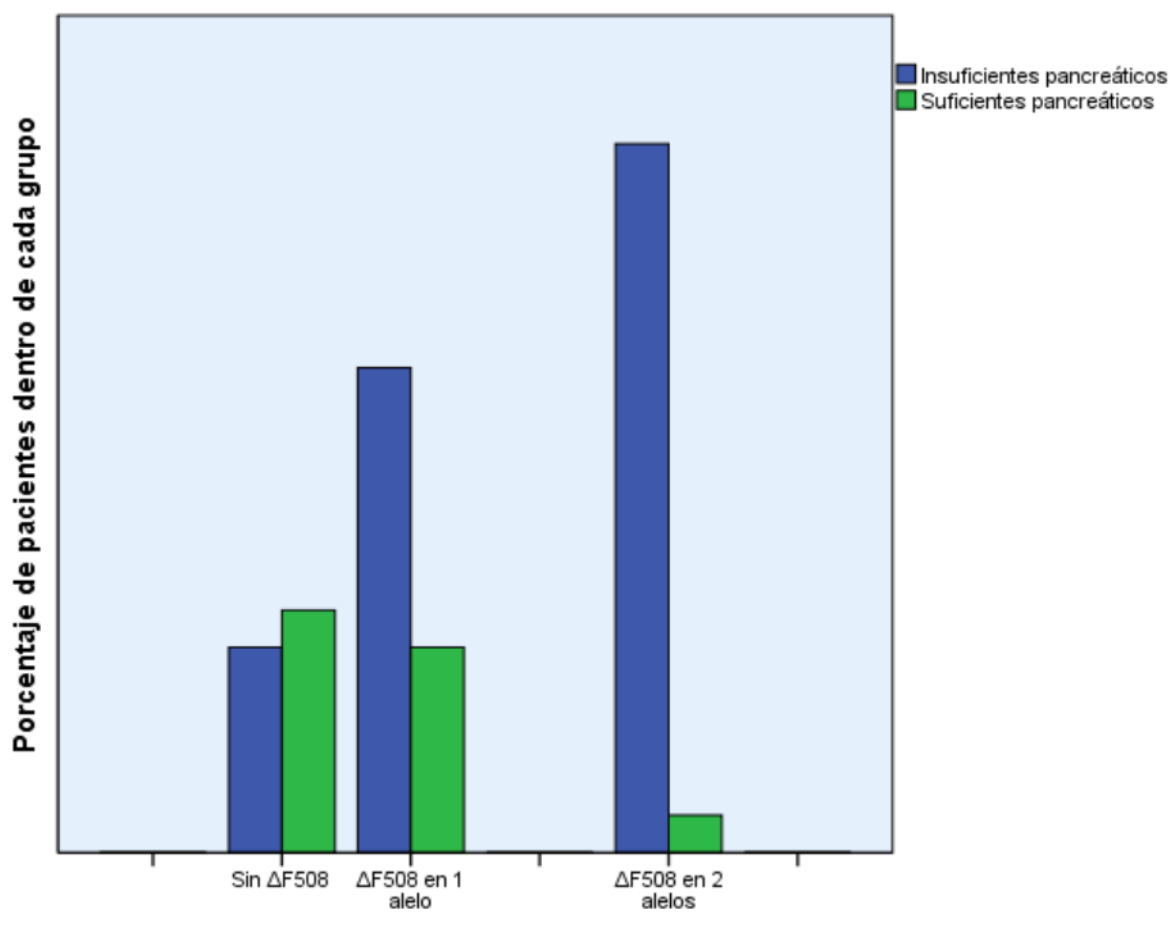
FEV1: Volumen Espiratorio Forzado en el primer segundo; N: número de pacientes estudiados.

Tampoco encontramos diferencias estadísticamente significativas analizando los niveles séricos de vitaminas, hierro o ferritina en el momento del diagnóstico de la enfermedad y la presencia de la mutación $\Delta F508$.

Sí encontramos diferencias significativas estadísticamente en la función pancreática de los pacientes con la mutación $\Delta F508$ y los pacientes con otras mutaciones (Figura 25). Los

pacientes con peor función pancreática son los homocigotos para dicha mutación, el 95,00% de dichos pacientes son insuficientes pancreáticos. El 70,30% de los pacientes que presentan la mutación $\Delta F508$ en un alelo son insuficientes pancreáticos. El 45,80% de los pacientes con otras mutaciones distintas de la $\Delta F508$ son insuficientes pancreáticos ($p<0,01$).

Figura 25: Función pancreática según la presencia de la mutación $\Delta F508$ en homocigosis, en heterocigosis o sin dicha mutación ($p<0,01$).



No encontramos diferencias significativas en la necesidad de tratamiento con ácido ursodesoxicólico en los pacientes con $\Delta F508$ u otras mutaciones ($p=0,052$), pero sí vemos que el porcentaje de pacientes con dicho tratamiento es más alto en el grupo con la mutación $\Delta F508$ y dentro de estos más alto en los pacientes con dicha mutación en homocigosis (Tabla 31).

No hemos obtenido diferencias estadísticamente significativas con respecto a la evolución de la enfermedad al considerar dos parámetros: trasplante pulmonar y mortalidad. El mayor porcentaje de trasplantes de pulmón (Tabla 31) se encuentra en el grupo de los

pacientes homocigotos para la mutación $\Delta F508$ (52,20% de los trasplantados), seguido por los pacientes que presentan esta mutación en heterocigosis (39,10%). Los pacientes con mejor pronóstico son los que no presentan la mutación $\Delta F508$ (8,70% de los trasplantados). En el caso de pacientes fallecidos, el mayor porcentaje lo encontramos en los pacientes heterocigotos para la mutación $\Delta F508$ (46,20% de los fallecidos), siendo este valor del 38,50% en el grupo de pacientes homocigotos para la mutación $\Delta F508$ y del 15,40% en los pacientes que no presentan dicha mutación.

Tabla 31: Tratamiento con ácido ursodesoxicólico, trasplante pulmonar y fallecidos según la presencia de la mutación $\Delta F508$.

	Sin $\Delta F508$	$\Delta F508$ en 1 alelo	$\Delta F508$ en 2 alelos	TOTAL	p
Sin tratamiento con AUDC (%)	75,00	54,10	43,90	54,90	0,052
Con tratamiento con AUDC (%)	25,00	45,90	56,10	45,10	
TOTAL	100,00	100,00	100,00	100,00	
Sin trasplante pulmonar (%)	27,90	35,40	36,70	100,00	0,142
Con trasplante pulmonar (%)	8,70	39,10	52,20	100,00	
TOTAL	23,50	36,30	40,20	100,00	
No fallecidos (%)	24,70	34,80	40,40	100,00	0,660
Fallecidos (%)	15,40	46,20	38,50	100,00	
TOTAL	23,50	36,30	40,20	100,00	

AUDC: ácido ursodesoxicólico.

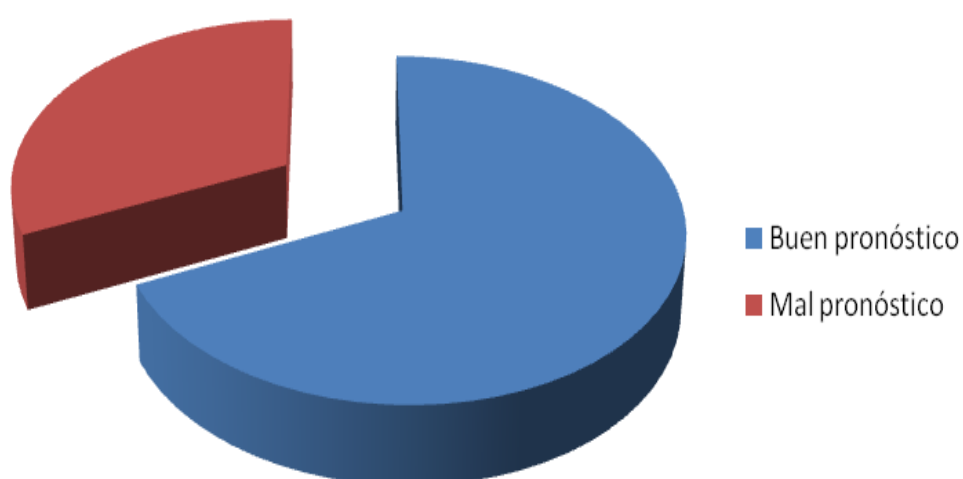
OBJETIVO SECUNDARIO: Conocer los factores pronósticos en la muestra estudiada.

5.7 FACTORES PRONÓSTICOS.

5.7.1 División de la población a estudio en base al pronóstico.

Para analizar los factores pronóstico de la enfermedad hemos considerado dos variables: la necesidad de trasplante pulmonar y la mortalidad. Hemos dividido a la población en dos grupos: un grupo al que llamamos “mal pronóstico” en el que incluimos a los pacientes que han sido sometidos a un trasplante pulmonar o han fallecido y otro grupo al que llamamos “buen pronóstico” en el que se incluyen todos los pacientes que no han recibido un trasplante pulmonar ni han fallecido. Estos grupos se forman así únicamente a efectos de división de la población a estudio para conocer los factores pronósticos de la enfermedad. Según este criterio, se incluyen 71 pacientes en el grupo de buen pronóstico y 33 en el grupo de mal pronóstico (Figura 26).

Figura 26: Distribución de los pacientes según su buen o mal pronóstico.



5.7.2 Análisis bivariado.

Los pacientes con peor pronóstico, los cuales han necesitado un trasplante pulmonar o han fallecido, presentaban un estado nutricional por debajo del percentil 50 en el momento del diagnóstico de la enfermedad (excepto una paciente que falleció a los 10 años de edad por insuficiencia respiratoria con posterior shock séptico. Había sido diagnosticada a los 2 meses de edad tras sospecha por diarrea con esteatorrea) (Tabla 32).

Tabla 32: Pronóstico de la enfermedad según el estado nutricional de los pacientes al diagnóstico de la misma.

	BUEN PRONÓSTICO	MAL PRONÓSTICO	TOTAL
IMC<P3 (%)	41,20	58,80	100,00
P3<IMC<P50 (%)	65,60	34,40	100,00
P50<IMC<P90 (%)	100,00	0,00	100,00
IMC>P90 (%)	91,70	8,30	100,00
TOTAL	68,90	31,10	100,00

IMC: índice de masa corporal.

Se aprecia una relación estadísticamente significativa entre la mala función pulmonar al diagnóstico de la enfermedad y el mal pronóstico de la misma ($p<0,01$) (Tabla 33). También observamos que los pacientes insuficientes pancreáticos tienen peor pronóstico que los suficientes pancreáticos ($p=0,013$) (Tabla 34) y los que necesitan ser tratados con enzimas pancreáticas tienen peor pronóstico que los que no lo necesitan ($p=0,003$) (Tabla 34). Dentro de los pacientes que necesitan enzimas pancreáticas, aquellos que necesitan mayores dosis tienen un peor pronóstico ($p=0,011$) (Tabla 33).

Tabla 33: Pronóstico de la enfermedad según la función pulmonar al diagnóstico de la enfermedad y el tratamiento con enzimas pancreáticas.

		BUEN PRONÓSTICO	MAL PRONÓSTICO	p
FEV1 inicial (%)	Media	90,39	40,59	<0,01
	N	64	29	
	Desviación estándar	29,59	23,55	
	Mediana	87,50	33,00	
Tratamiento con enzimas pancreáticas (UI lipasa/día)	Media	1979,66	3030,06	0,011
	N	71	31	
	Desviación estándar	1920,79	1873,07	
	Mediana	1500,00	2500,00	

FEV1: Volumen Espiratorio Forzado en el primer segundo; N: número de pacientes estudiados; UI: unidades internacionales.

Tabla 34: Pronóstico de la enfermedad según la suficiencia pancreática y la necesidad o no de tratamiento con enzimas pancreáticas.

	BUEN PRONÓSTICO	MAL PRONÓSTICO	TOTAL	p
Insuficientes pancreáticos (%)	62,30	37,70	100,00	0,013
Suficientes pancreáticos (%)	88,50	11,50	100,00	
TOTAL	68,90	31,10	100,00	
Sin tratamiento con enzimas pancreáticas (%)	95,50	4,50	100,00	0,003
Con tratamiento con enzimas pancreáticas (%)	62,50	37,50	100,00	
TOTAL	69,60	30,40	100,00	

Al considerar el resto de variables estudiadas (niveles de vitaminas A, D, E, hierro y ferritina al diagnóstico de la enfermedad), no se objetiva una relación estadísticamente significativa con un peor pronóstico de la enfermedad.

5.7.3. Análisis de regresión logística.

Para el análisis de regresión logística sólo podemos analizar a los pacientes diagnosticados por métodos distintos al cribado neonatal, ya que todos los pacientes diagnosticados por cribado estudiados han tenido un buen pronóstico y no han precisado trasplante pulmonar ni han fallecido por el momento. Estudiamos por tanto a 82 pacientes.

En la Tabla 35 se muestra un modelo multivariado de regresión logística para predecir el pronóstico de la enfermedad teniendo en cuenta las variables con resultados más interesantes en el análisis bivariado o que son clínicamente relevantes. Tras ajustar por las variables sexo, presencia de la mutación $\Delta F508$, insuficiencia pancreática, función pulmonar al diagnóstico de la enfermedad, tratamiento con enzimas pancreáticas y $IMC < P3$ al diagnóstico se objetiva que la variable que tiene un efecto independiente para predecir un mal pronóstico de la enfermedad es la función pulmonar al diagnóstico de la misma. A menores valores de FEV1 (%) al diagnóstico mayor probabilidad de tener un mal pronóstico de la enfermedad (OR: 0,940; 95% IC 0,912-0,969).

Si realizamos un nuevo modelo ajustado por las variables sexo, presencia de la mutación $\Delta F508$, insuficiencia pancreática, función pulmonar al diagnóstico de la enfermedad y tratamiento con enzimas pancreáticas obtenemos el mismo resultado que en el análisis

anterior: la variable que tiene un efecto independiente para predecir un mal pronóstico de la enfermedad es la función pulmonar al diagnóstico de la misma (OR: 0,938; 95% IC 0,910-0,967).

Si hacemos un nuevo modelo eliminando la necesidad de tratamiento con enzimas pancreáticas, nuevamente obtenemos que la variable que tiene un efecto independiente para predecir un mal pronóstico de la enfermedad es la función pulmonar al diagnóstico (OR: 0,937; 95% IC 0,909-0,965).

Al eliminar la variable función pulmonar al diagnóstico del análisis multivariado de regresión logística, es el sexo el que se convierte en la variable que tiene un efecto independiente para predecir un mal pronóstico de la enfermedad. Al realizar un nuevo modelo ajustado por las variables sexo, presencia de la mutación $\Delta F508$ e insuficiencia pancreática obtenemos un OR: 3,886 y 95% IC 1,314-11,493.

Si hacemos un nuevo modelo con solamente las variables sexo y presencia de la mutación $\Delta F508$ obtenemos, igual que en el análisis anterior, que el sexo es la variable que tiene efecto independiente para predecir un mal pronóstico de la enfermedad con un OR: 4,257 y 95% IC 1,460-12,412. Tanto en este caso como en el anterior, el sexo femenino es el que aumenta las probabilidades de tener un mal pronóstico. En este último análisis ser mujer hace que sea 4,257 veces más probable tener un mal pronóstico que en los hombres. El resultado obtenido en el análisis anterior es muy parecido, mostrando que hay 3,886 veces más probabilidades de tener un mal pronóstico por ser mujer.

Tabla 35: Análisis de regresión logística (dividida en 3 partes, 5 modelos).

VARIABLES	MODELO 1			MODELO 2		
	p	OR	IC	p	OR	IC
Sexo	0,165	3,272	0,613-17,465	0,161	3,215	0,628-16,475
Sin $\Delta F508$	0,225			0,240		
$\Delta F508$ en un alelo	0,099	5,721	0,721-45,397	0,105	5,208	0,710-38,196
$\Delta F508$ en dos alelos	0,412	2,419	0,294-19,923	0,438	2,150	0,311-14,882
Insuficiencia pancreática	0,5980	0,526	0,048-5,738	0,575	0,501	0,045-5,616
FEV1 inicial	<0,01	0,940	0,912-0,969	<0,01	0,938	0,910-0,967
Tratamiento con enzimas pancreáticas	0,950	1,000	1,000-1,000	0,886	1,000	1,000-1,000
IMC<P3 al diagnóstico	0,637	1,546	0,253-9,433			
Constante	0,409	5,879		0,305	8,436	

VARIABLES	MODELO 3			MODELO 4		
	p	OR	IC	p	OR	IC
Sexo	0,198	2,753	0,589-12,865	0,014	3,886	1,314-11,493
Sin $\Delta F508$	0,260			0,308		
$\Delta F508$ en un alelo	0,109	5,095	0,696-37,288	0,126	3,182	0,722-14,023
$\Delta F508$ en dos alelos	0,386	2,326	0,345-15,692	0,232	2,381	0,573-9,887
Insuficiencia pancreática	0,503	0,462	0,048-4,430	0,489	0,594	0,136-2,595
FEV1 inicial	<0,01	0,937	0,909-0,965			
Constante	0,194	12,193		0,207	0,204	

VARIABLES	MODELO 5		
	p	OR	IC
Sexo	0,008	4,257	1,460-12,412
Sin $\Delta F508$	0,233		
$\Delta F508$ en un alelo	0,099	3,428	0,793-14,815
$\Delta F508$ en dos alelos	0,136	2,853	0,718-11,333
Constante	0,003	0,098	

FEV1: Volumen Espiratorio Forzado en el primer segundo; IC: Intervalo de confianza; IMC: índice de masa corporal; N: número de pacientes estudiados; OR: razón de probabilidades (Odds Ratio).



6. DISCUSION:

6.1 CARACTERÍSTICAS CLÍNICO EPIDEMIOLÓGICAS.

Aunque la FQ sería considerada una enfermedad rara según la definición de la Unión Europea (174), es la enfermedad genética grave autosómica recesiva más frecuente en la raza caucásica. Se trata de una enfermedad crónica, con afectación multisistémica y letal. Por otra parte, los nuevos métodos de detección/diagnóstico mediante cribado neonatal y el manejo y seguimiento estrecho han conseguido aumentar la supervivencia de los pacientes con esta enfermedad en los últimos años (175). Este hecho ha modificado el perfil de los pacientes y, mientras que cuando se empezó a conocer la enfermedad la gran mayoría de los pacientes fallecían en la infancia a causa de la desnutrición y las infecciones respiratorias, en la actualidad la supervivencia ha aumentado. Los pacientes adultos con FQ presentan complicaciones que antes no se veían, ya que son afectaciones propias derivadas de la edad.

Estos dos hechos (frecuencia de la enfermedad, modificaciones en el patrón de la misma en los últimos años) hacen que sea relevante conocer las características clínico epidemiológicas de los pacientes con FQ. La información disponible acerca de la forma de presentación de la enfermedad se obtiene a través de las diferentes series de casos publicados y, de forma más específica, a través de los registros. Existen, entre otros muchos de otros países, un Registro Español (64) y otro Europeo (57) que recogen datos médicos sobre pacientes con FQ. El Registro Español es de reciente creación, el primer informe de resultados se presentó en 2018 con los datos de los pacientes correspondientes al año 2016. El primer informe con los resultados del Registro Europeo es del año 2006. El último informe publicado es de julio de 2019 (con los datos de los pacientes de 2017) y en él participan 35 países (48.204 pacientes incluidos). Del total de pacientes del Registro Europeo, 2075 son españoles y se estima que representan el 75% del total de los existentes en nuestro país. Teniendo en cuenta que la FQ es una enfermedad rara, es muy importante que los diferentes países puedan aportar sus datos para mejorar el conocimiento de la enfermedad y conocer mejor las características particulares de los distintos grupos de pacientes.

Es conocido que hay un gradiente norte sur en la presentación de la enfermedad y que no hay ni los mismos porcentajes de afectación ni la manera de presentación de la patología es la misma en los diferentes países (16,63). La distribución de la enfermedad varía mucho a lo largo de Europa y la frecuencia de presentación de las distintas variantes genéticas también. Los países con mayor prevalencia de la enfermedad son Irlanda (2,98/10.000) y el Reino Unido (1,37/10.000) (176). Por otra parte, los países que participan en el Registro Europeo con menor prevalencia son Latvia (0,104/10.000) y Rumanía (0,106/10.000) (57). En España, la prevalencia de la FQ es de 0,546/10.000 (176). Dentro de España también se aprecian diferencias en los porcentajes de presentación de la enfermedad en las diferentes comunidades (63).

Con el objetivo de valorar los resultados obtenidos en nuestra serie, en la Tabla 36 se comparan las características clínico-epidemiológicas de los pacientes analizados en nuestro estudio con los del Registro Español publicado en 2018 (64) y con el Registro Europeo publicado en 2019 (57), por ser los datos más recientes de los que se dispone.

Tabla 36: Comparativa de los resultados del estudio actual con el Registro Español (2018) (64) y el Registro Europeo (2019) (57).

		Estudio actual	Registro Español	Registro Europeo
Ámbito		Área Sanitaria A Coruña-Cee	España	Europa ⁽¹⁾
Pacientes	Total	104	1.898	48.204
	Hombres (%)	43,30	53,12	52,60
	Mujeres (%)	56,70	46,88	47,40
Edad en la primera consulta	Media (años)	6,25	4,57	4,10
	Mediana (meses)	23,00	4,92	4,00
Edad actual	Media (años)	26,20	19,80	20,80
	Mediana (años)	25,00	16,50	18,50
Diagnóstico por cribado neonatal (%)⁽²⁾		80	91	74
Íleo meconial (%)		9,61	13,80	12,50
Frecuencia alélica de las variantes genéticas más frecuentes (%)	ΔF508	61,66	51,16	60,75
	G542X	5,18	5,96	2,69
	V232D	5,18	0,71	
	711+1G->T	4,15	0,79	
	2184insA	3,11		
	G85E	2,07	0,82	0,52
	R1162X	1,55	0,87	0,52
	R1066C	1,55	0,74	

			Estudio actual	Registro Español	Registro Europeo
	P205S		1,55		
	R334W		1,04	2,74	
	1811+1.6KbA->G		1,04	0,92	
	3860ins31		1,04		
	Y1014C		1,04		
	ΔI507		1,04	1,40	
	2183delAA->G		1,04	0,92	0,63
	G576A-R668C		1,04		
	G551D		0,52		1,32
	1069delCA		0,52	0,63	
	R117H		0,52		1,05
	Otras ⁽³⁾		5,20 ⁽³⁾		
ΔF508 (%)	Homocigosis		39,42	27,27	40
	Heterocigosis		35,58	47,78	41
	No		25	24,95	19
FEV1 (%)	<18 años	Media	95,77	88,90	87,16
		Mediana	102,75	91,20	89,69
	≥18 años	Media	61,42	69,00	65,90
		Mediana	63,00	68,50	66,53
Uso de enzimas pancreáticas (%)			78,40	70,00	81,00
Uso de AUDC (%)			44,70	23,03	
Trasplante pulmonar (%)			23,07	6,10	5,60
Exitus (%)			14,42	0,74	0,96
Causa exitus (%)	Respiratoria		40,00	42,86	66,45
	Relacionada con trasplante		20,00	35,71	11,9
	No relacionada con FQ		26,67	7,14	10,61
	Desconocida		13,33	14,29	7,60

(1): España, Austria, Bélgica, República Checa, Dinamarca, Francia, Alemania, Grecia, Hungría, Israel, Italia, Letonia, Países Bajos, Portugal, República de Moldavia, Serbia, Eslovenia, República de Eslovaquia, Rusia, Suecia, Suiza, Reino Unido, Albania, Armenia, Croacia, Polonia, Ucrania, Turquía, Rumanía, Noruega, Irlanda, Macedonia, Lituania, Luxemburgo y Bulgaria.

(2): Datos de 2012 a 2016.

(3): Otras mutaciones encontradas en los pacientes estudiados en el Área Sanitaria A Coruña-Cee y que cada una de ellas está presente en el 0,52% de los alelos estudiados son: Q1100P, G576A, D1270N, Y1381X, E588V, R75Q+R668C, L997F, R74W, A107V y M595I.

AUDC: ácido ursodesoxicólico; FEV1: Volumen Espiratorio Forzado en el primer segundo; FQ: Fibrosis Quística.

El estudio actual comprende una población muy concreta de una zona geográfica reducida, con las consiguientes limitaciones que esto comporta, aunque por otra parte permite conocer la realidad de nuestro medio y de nuestra actividad asistencial. Al comparar los datos de nuestro estudio con el Registro Español (64) y Europeo (57) se obtienen cifras muy diferentes de prevalencia de la enfermedad. En nuestro caso se han estudiado los pacientes seguidos en el Área Sanitaria A Coruña-Cee, la cual cubre a una población aproximada de 551.000 habitantes y se han incluido 104 pacientes (lo que supone un 0,019% del total de población de referencia). El Registro Español (64) cubre a una población aproximada de 44,46 millones de habitantes que había en España en el 2016, incluyéndose en el registro como pacientes con FQ un 0,0042%. Por otra parte, el Registro Europeo (57) consideraría a 744 millones de habitantes que había en Europa en 2017, incluyéndose 48.204 pacientes que suponen un 0,0064% del total de la población. Estos datos son meramente orientativos y deben interpretarse con elevada cautela pues por una parte sabemos que la cobertura de estos registros no es completa al no incluir pacientes del total de las regiones (en el Registro Español se incluye a un 75% aproximado de los pacientes (64) y en el Europeo sólo a algunos países (57)) y por otra porque posiblemente no todos los pacientes diagnosticados en las regiones que aportan datos a los registros nacional y europeo estén finalmente incluidos en dichas bases de datos. Estos condicionantes pueden explicar que el porcentaje estimado de prevalencia en nuestra serie sea mayor.

6.1.1 Sexo y edad de los pacientes estudiados.

Al tratarse de una patología autosómica recesiva, a priori no debería encontrarse una predominancia de un sexo en los pacientes estudiados. Tal y como puede apreciarse en la Tabla 36, que hace referencia a los registros nacionales y europeos, tanto en España como en Europa la mayoría de los pacientes son varones (el 53,12% de los pacientes en el Registro Español y el 52,60% en el Europeo son varones). En nuestra población de estudio la mayoría de los pacientes son mujeres: el 56,70% de los pacientes analizados pertenecen al sexo femenino.

Una explicación para las diferencias encontradas en nuestra serie frente a los registros mencionados podría ser la forma de presentación y el método de diagnóstico empleado. En nuestro estudio 82 pacientes (78,80%) se han diagnosticado por métodos clásicos. Como se ha indicado en la parte de resultados y se comentará más ampliamente, las mujeres con FQ del

Área Sanitaria A Coruña-Cee han presentado una peor situación clínica y un peor pronóstico en comparación con los varones. El hecho de que las mujeres presenten un espectro de la enfermedad más agresivo, podría condicionar una mayor facilidad para el diagnóstico que en el caso de formas menos sintomáticas, ya que en nuestra serie han sido las manifestaciones clínicas las que han llevado al diagnóstico del 75% de los casos. Esto podría explicar en parte que en nuestro estudio el porcentaje de mujeres sea mayor.

Con respecto a la edad, los pacientes incluidos en este estudio han tenido su primera consulta relacionada con FQ a una edad media (6,25 años) más tardía que los pacientes incluidos en los Registros Español (4,57 años) y Europeo (4,10 años). Esta diferencia puede deberse a que el número de pacientes del presente estudio es menor que el número de pacientes incluidos en los registros y la presencia de valores elevados aún en escasa frecuencia desviarían la media hacia edades mayores. Sin embargo, estas diferencias parecen apreciarse también al valorar la mediana de la edad de presentación entre los tres grupos que se comparan. Nuevamente, el método de diagnóstico empleado (que en nuestra serie no es exclusivamente el cribado) puede explicar la mayor edad media de diagnóstico en nuestra serie.

Al considerar la edad media actual de los pacientes estudiados, ésta es de 26,20 años. Esta edad es de 19,80 años en el Registro Español (64) y de 20,80 años en el Europeo (57), por lo que la serie aquí presentada, aún limitada en número, proporciona una información a tener en cuenta por el tiempo de seguimiento realizado en los pacientes incluidos. La esperanza de vida actual en los pacientes con FQ supera los 40 años de vida (178). Debido a todos los avances que permiten esto, en la actualidad existen más pacientes en edad adulta que pediátricos.

6.1.2 Métodos de diagnóstico: cribado neonatal.

El diagnóstico por cribado neonatal entre los años 2012 y 2016 (son los datos de los que disponemos en los 2 registros), es parecido en los tres grupos de pacientes. El 80% de los pacientes diagnosticados en este período de tiempo en el Área Sanitaria A Coruña-Cee han sido diagnosticados mediante cribado neonatal. En Galicia se implantó el programa de Cribado Neonatal de Fibrosis Quística en el año 2003. El 91% de los pacientes incluidos en el Registro Español (64) han sido diagnosticados por cribado neonatal. En el caso de los pacientes europeos este valor desciende hasta el 74% de los pacientes diagnosticados de FQ

(57). Si observamos el total de los pacientes diagnosticados en nuestra área sanitaria a lo largo de todo el periodo de estudio, vemos que sólo un 21,20% de los pacientes han sido diagnosticados por cribado neonatal. Esto se debe a que muchos de estos pacientes han sido diagnosticados en la edad adulta tras presentar sintomatología de la enfermedad por haber nacido antes de que estuviese implantado el programa de Cribado Neonatal para FQ. Al diagnóstico del 43,90% de estos pacientes se ha llegado tras presentar problemas respiratorios, siendo éstos los síntomas que llevaron a sospechar de FQ en la mayoría de los casos. Esto concuerda con trabajos publicados previamente, donde la afectación pulmonar es la principal responsable de la morbilidad de los pacientes con FQ (24, 115).

Entre las pruebas que suelen realizarse en el momento del diagnóstico, cabe destacar que el 92,00% de los pacientes estudiados en el Área Sanitaria A Coruña-Cee presentaron valores de cloro en sudor elevados, correspondientes a una forma clásica de presentación de la enfermedad. Siguiendo las guías europeas, un 1% de nuestros pacientes presentaron valores de cloro en sudor normales. Esto coincide con lo descrito en la bibliografía, donde se habla de que entre un 1% y un 2% de los pacientes pueden presentar valores normales de cloro en sudor (115). Uno de los signos más consistentes de la FQ es la concentración elevada de sodio, potasio y cloro en sudor (179, 180). La depleción salina es más frecuente en zonas calurosas (181), lo que implica que en estas zonas geográficas hay que estar muy atentos ante posibles deshidrataciones. Durante épocas de calor intenso un paciente con FQ puede eliminar por el sudor más de 80 mEq de sodio, 100 mEq de cloro y 90 mEq de potasio por día, produciéndose pérdida de líquidos que puede llevar a hipovolemia. Se recomiendan aportes extra de sal a pacientes con FQ en zonas con mucho calor o que favorezcan sudoración elevada (182). Aunque generalmente los episodios de deshidratación intensa se producen en meses calurosos, se han encontrado casos ocasionados por un excesivo arropamiento (183). En la serie aquí presentada no se tiene constancia de episodios de deshidratación por depleción salina que ocasionasen ingresos hospitalarios.

6.1.3 Genética de los pacientes incluidos.

Aunque es bien conocido que la mutación más frecuente y más estudiada como causante de FQ es la $\Delta F508$, la FQ es una enfermedad con una elevada heterogeneidad alélica. Hasta el 29 de octubre de 2020, había descritas 2.102 mutaciones del gen *CFTR* si consideramos las registradas en CFTR1 (Cystic Fibrosis Mutation Database, visitada

29/10/2020, disponible en: www.genet.sickkids.on.ca) (18). En esta base de datos se recogen las mutaciones en el gen *CFTR* encontradas por la comunidad de investigación en genética. Este registro se inició en 1989 por el Consorcio de Análisis Genético de Fibrosis Quística (Cystic Fibrosis Genetic Analysis Consortium) para mejorar y facilitar la comunicación entre los investigadores en FQ. Es mantenido en la actualidad por el Centro de Fibrosis Quística del Hospital for Sick Children de Toronto. No todas son mutaciones patogénicas, por lo que el Consorcio de Análisis Genético de Fibrosis Quística aconseja llamarlas “variantes genéticas”. En 2010 CFTR1 se unió a un nuevo proyecto llamado CFTR2 (disponible en: www.cftr2.org) (34). En CFTR2 están descritas 360 variantes genéticas como causantes de FQ. En este mismo registro se contemplan 48 como variantes genéticas de consecuencias clínicas variables, 23 como no causantes de FQ y 11 con significado incierto (de un total de 442 variantes recogidas a 31 de julio de 2020 en CFTR2). CFTR2 es una iniciativa internacional de un equipo de investigadores y clínicos a la que le da soporte la Fundación de Fibrosis Quística de los Estados Unidos que pretende proporcionar una información completa y avalada por expertos sobre la clínica desarrollada relacionada con la mutación. Proporciona información sobre la relación genotipo-fenotipo a lo largo del mundo. En CFTR2 no se recogen tantas variantes genéticas como en CFTR1, es un registro más reciente y que se centra en relacionar la mutación con la clínica presentada por los pacientes con dicha mutación.

El conocimiento de las mutaciones responsables de la FQ permite una mejor caracterización de la enfermedad y, junto con los registros citados, nos da una idea de la incidencia real. Aunque, como hemos comentado anteriormente, la FQ es una enfermedad más frecuente en poblaciones de raza caucásica, cada vez más, diferentes estudios ponen de manifiesto que está presente a lo largo del mundo y en diferentes razas, aunque la incidencia sea mucho menor en poblaciones de ascendencia no europea. La incidencia en caucásicos es de 1/3.000 (184). En España se estima una frecuencia que oscila entre 1/2.810 y 1/3.743 recién nacidos (16, 17) y los datos que provienen del cribado neonatal endocrino-metabólico del SERGAS desde su implantación arrojan una incidencia de 1/5.035. Considerando otros países, un estudio de Schrijver et al. de 2016 (14) habla de una incidencia general en estadounidenses de 1/3.500, siendo más común en blancos no hispanos (1/2.500) y judíos ashkenazi (1/2.270). Ambos grupos de pacientes presentan ascendientes en su árbol genealógico de origen europeo. Es menos común en población no blanca (1/15.000

afroamericanos, 1/35.000 asiáticos residentes en EEUU, y 1/10.900 nativos americanos). Un estudio de Sugarman et al. (15) habla de una incidencia para estadounidenses de origen hispano o latinoamericano de 1/9.200. Aunque no se consideró como una variable a incluir en nuestro estudio, el análisis de los datos recogidos nos permite confirmar la presencia de la enfermedad en una persona de raza negra con origen africano y una persona natural de Perú, siendo el resto de los pacientes de raza caucásica.

A pesar de la gran diferencia en cuanto a número de pacientes afectados según su origen geográfico, en todos los países de los que se tienen datos la mutación más frecuente es la $\Delta F508$. De este modo, entre todas las mutaciones registradas en las bases de datos y descritas en la literatura hasta el momento, la más frecuente a nivel mundial es la $\Delta F508$. Es también la más frecuente en nuestra población de estudio y en los Registros Español (64) y Europeo (57). En los tres casos, más de la mitad de los alelos estudiados presentan dicha mutación. Está presente en el 61,66% de los alelos estudiados en el presente estudio, en el 51,16% de los alelos analizados en el Registro Español y en el 60,75% de los alelos incluidos en el Registro Europeo. Zolin et al. (177) y Alonso et al. (185) coinciden con estos datos hablando de un porcentaje de presentación de la mutación estimado en España del 50,00% y 51,00%, respectivamente.

En la Tabla 37 se establece una comparativa de la frecuencia de presentación de esta mutación en los diferentes trabajos revisados. Nuevamente, existen variaciones geográficas en las mutaciones y en estudios europeos previos (179) describen un gradiente negativo Noroeste-Suroeste en la presentación de dicha mutación, variando de una proporción del 100,00% en las Islas Feroe (Dinamarca) a un 24,00% en Turquía. En Holanda se encontró en el 73,30% de los pacientes estudiados por De Vries et al. (186) y en el 75,00% de los pacientes estudiados por Collée et al. (187).

Tabla 37: Resumen presentación $\Delta F508$ en los distintos países analizados.

País	% pacientes con $\Delta F508$	Estudio
España (A Coruña)	75,00	Estudio propio Área Sanitaria A Coruña-Cee
España	75,05	Registro Español de FQ, 2018 (64)
Europa	81,00	Registro Europeo de FQ, 2019 (57)
Islas Feroe	100,00	Orozco et al., 2006 (179)
Turquía	24,00	Orozco et al., 2006 (179)
Holanda	73,30	De Vries et al., 1997 (186)
Holanda	75,00	Collée et al., 1998 (187)
Alemania	71,50	Tümmmler et al., 1996 (188)
Islas Azores	85,70	Rosa et al., 2020 (189)
EEUU	84,70	Registro de Pacientes de la Cystic Fibrosis Foundation, 2018 (190)
EEUU Raza blanca	73,40	Schrijver et al., 2016 (14)
EEUU nativos americanos	65,20	
EEUU hispanos	54,00	
EEUU afroamericanos	46,50	
EEUU asiáticos	43,40	
Canadá	83,30	Stephenson et al., 2017 (191)
India	52,96	Ashavaid et al., 2012 (192)
	56,25	Ashavaid et al., 2003 (193)
	54,00	Kabra et al., 1996 (194)
Sri Lanka	15,00	Indika et al., 2019 (195)

EEUU: Estados Unidos; FQ: Fibrosis Quística.

Entre todos los países reflejados en la Tabla 37, en Alemania Tümmmler et al. (188) describen la mutación $\Delta F508$ en el 71,50% de los pacientes analizados. Para este país, la segunda mutación más frecuente es la R553X, en un 1,80% de los sujetos analizados. En las islas Azores (189) se observa una mayor incidencia de FQ que en Portugal (1/3021 vs 1/6000), a pesar de eso es menor que en el resto de Europa. El 85,70% de los pacientes de las islas Azores presenta la mutación $\Delta F508$, el 78,60% en homocigosis y el 14,30% en heterocigosis. En los pacientes estadounidenses se encuentra esta mutación en un porcentaje

muy alto. Según el Registro de Pacientes de la Cystic Fibrosis Foundation, en los datos de 2018 (190), la mutación $\Delta F508$ está presente en el 84,70% de los pacientes, estando en el 44,20% de los pacientes en homocigosis y en el 40,50% en heterocigosis, cifras estas últimas en concordancia con los resultados obtenidos en nuestra área sanitaria. Todas las demás variantes genéticas valoradas en dicho registro presentan una frecuencia inferior al 5,00%. La segunda mutación más frecuente del registro es la G542X, descrita en el 4,60% de los pacientes seguida por la G551D, presente en el 4,40% de los pacientes y la R117H en el 3,00% de los pacientes. Como también puede apreciarse en la Tabla 37, nuevamente se pueden establecer diferencias entre las características raciales de los pacientes. En un estudio previo, de 2016, Schrijver et al. (14) diferencian la aparición de $\Delta F508$ según la raza de los pacientes estadounidenses. Describe la mutación $\Delta F508$ en el 73,40% de los pacientes blancos; en el 65,20% de los pacientes nativos americanos; en el 54,00% de los pacientes hispanos; en el 46,50% de los pacientes afroamericanos y en el 43,40% de los pacientes asiáticos. En estos grupos, la segunda mutación más frecuente se presenta en porcentajes bajos y es diferente en todos los grupos. La segunda mutación más frecuente en el grupo de pacientes blancos es la G551D y está presente en el 2,60% de los mismos. En el grupo de los pacientes nativos americanos, la segunda mutación más frecuente es la R1162X y se encuentra en el 4,40% de los pacientes. En los pacientes hispanos, el 5,20% de los pacientes presentan la mutación G542X. En el caso de los norteamericanos descendientes de asiáticos, la segunda mutación más frecuente es la R334W y está presente en el 2,40% de los pacientes, según Schrijver et al. (14). En los pacientes afroamericanos encontraron como segunda mutación más frecuente la 3120+1G>A en el 10,90% de los pacientes. Milan Macek et al., en 1997 (196) hablaban ya de una distribución de las mutaciones diferente en los pacientes no caucásicos. En el caso de los afroamericanos tienen variantes genéticas propias. A pesar de eso, la mutación más frecuente sigue siendo la $\Delta F508$ aunque las siguientes ya sean diferentes. Según el trabajo publicado por Stephenson et al. en 2017 (191), el 83,30% de los canadienses con FQ presentan la mutación $\Delta F508$, un 47,00% la presenta en homocigosis y un 39,30% en heterocigosis. Como comentamos anteriormente, el espectro de variantes genéticas es muy diferente a lo largo del mundo. Un estudio realizado en la India en 2012 por Ashavaid et al. (192), muestra un amplio rango de variantes genéticas nuevas. En la India siempre se ha considerado la FQ una enfermedad extremadamente rara y poco estudiada. Se dispone de escasa información y no precisa. En este estudio se habla de un 52,96% de

frecuencia alélica para la mutación $\Delta F508$. Otros estudios presentan resultados muy parecidos, 56,25% de presentación de esta mutación según Ashavaid et al. (193); 54,00% según Kabra et al. (194). En el caso de Sri Lanka (195) se dispone todavía de menos datos. No hay cribado neonatal para la FQ, todos los casos son diagnosticados tras presentar síntomas de la enfermedad y se considera nuevamente que la FQ está en este caso infradiagnosticada. La mutación más frecuente sigue siendo la $\Delta F508$, presentándose en sólo el 15,00% de los cromosomas analizados. La segunda variante genética encontrada es la 1161delC, en el 10,00% de los casos. La frecuencia alélica de $\Delta F508$ en el subcontinente indio es significativamente más baja que en la población caucásica. No tener cribado neonatal ni profesionales que dispongan de una alta sospecha diagnóstica de la enfermedad conlleva a un diagnóstico más tardío, a una menor frecuencia y a un peor pronóstico de los pacientes.

El porcentaje de pacientes descritos con la mutación $\Delta F508$ es mayor en Europa (81,00%) que en España (75,05%) (Tabla 37). En España hay más heterocigotos (47,78%) para dicha mutación que en el resto de Europa (41,00%) (Tabla 36). Podríamos decir que en España hay mayor heterogeneidad alélica que en Europa. El porcentaje de pacientes con dicha mutación en el Área Sanitaria A Coruña-Cee (75,00%) es prácticamente el mismo que en el resto de España (75,05%). Sin embargo no presenta la misma tendencia en el caso de homocigosis/heterocigosis. En este caso, el porcentaje de homocigotos es mayor que el de heterocigotos, aunque esta diferencia es mínima (39,42% homocigotos; 35,58% heterocigotos). El presentar mayor número de pacientes homocigotos que heterocigotos en nuestro estudio coincide con los resultados expuestos anteriormente de los pacientes norteamericanos, canadienses o de las Islas Azores (44,20% de los pacientes en homocigosis vs 40,50% en heterocigosis en EEUU; 78,60% en homocigosis vs 14,30% en heterocigosis en las Islas Azores; 47,00% en homocigosis vs 39,30% en heterocigosis en Canadá).

Por otra parte, en nuestra población, la segunda variante genética más frecuente es la G542X, encontrándose en el 5,18% de los alelos analizados. Este porcentaje es muy parecido al descrito en el Registro Español (64), donde se habla de un 5,96%. El porcentaje de aparición de dicha variante genética en el Registro Europeo (57) es aproximadamente de la mitad que en el caso de España o del Área Sanitaria A Coruña-Cee, presentándose dicha mutación en el 2,69% de los casos. Variantes genéticas frecuentes en unas zonas geográficas pueden ser inexistentes en otras. En la Tabla 38 se refleja la relevancia de esta mutación en las

diferentes series de pacientes revisadas. G542X es también la segunda variante genética más frecuente en los *pacientes estadounidenses de origen hispano* descritos por Schrijver et al. en el estudio anteriormente citado (14). El porcentaje de presentación más parecido encontrado para dicha variante genética es en los *pacientes hispanos residentes en Estados Unidos*. En estos se presentaba en un 5,20%, en nuestro estudio en el 5,18% y en el Registro Español en el 5,96% (Tabla 38). Podríamos decir que esto se debe a haber tenido antepasados comunes. Esta mutación coincide con la tercera más frecuente encontrada por Collé et al. en pacientes holandeses (2,20%) (187).

Con respecto a la frecuencia de la mutación G542X en España, Casals et al. (197) la describieron en el 8,00% de los casos. La mayor incidencia se encontró en Andalucía (9,00%). La frecuencia encontrada en Galicia en ese momento es muy parecida a la encontrada en nuestro estudio, 5,40%. Un estudio posterior de Estivill et al. (1) encontró la mayor prevalencia de dicha variante genética en las Islas Baleares, presentándose en el 16,70% de los cromosomas analizados. Muy pocas variantes genéticas tienen una frecuencia mundial superior al 0,1% (54) pero es importante relacionarlas con los síntomas o manifestaciones clínicas que producen. La variante genética V232D está presente en el mismo número de casos que la anterior en nuestro estudio (5,18%), sin embargo es muy poco frecuente en España y Europa. En el Registro Español (64) está presente en el 0,71% de los casos y en el Europeo (57) ni siquiera se incluye por ser muy poco frecuente. Un estudio de las manifestaciones clínicas de los pacientes que presentan dicha variante genética (198), pone de manifiesto que no produce manifestaciones clínicas livianas. Todos los pacientes adultos con dicha variante genética presentaron una función pulmonar comprometida. Podríamos hablar de una variante genética que causa FQ de aparición tardía. Estos datos apoyan la importancia de participar en los Registros de FQ, con el fin de aportar la variabilidad geográfica. Conocer bien la situación en las distintas zonas puede ayudar a mejorar la atención a los pacientes y también los programas de cribado neonatal, ampliándolos a variantes genéticas “específicas”, que aunque en otras regiones ni se consideren por ser casos aislados pueden ser importantes en regiones concretas.

Tabla 38: Resumen presentación G542X en los distintos países analizados.

País	% presentación	Estudio
España (A Coruña)	5,18	Estudio propio Área Sanitaria A Coruña-Cee
España	5,96	Registro Español de FQ, 2018 (64)
Europa	2,69	Registro Europeo de FQ, 2019 (57)
Holanda	2,20	Collée et al., 1998 (187)
EEUU hispanos	5,20	Schrijver et al., 2016 (14)
España	8,00	Casals et al., 1993 (197)
España (Andalucía)	9,00	
España (Galicia)	5,40	
España (Islas Baleares)	16,70	Estivill et al., 1997 (1)

EEUU: Estados Unidos; FQ: Fibrosis Quística.

6.1.4 Clínica en periodo neonatal: íleo meconial.

La afectación a nivel digestivo es de mayor importancia en fases muy tempranas de la vida, incluso en fase fetal. Una entidad muy importante a tener en cuenta es el íleo meconial. En nuestra población esta entidad se encontró en un 9,61% de los pacientes. Tanto en el Registro Español (64) como en el Europeo (57) se pudo detectar en un porcentaje mayor de pacientes, 13,80% de los pacientes españoles y 12,50% de los europeos. Littlewood y Fakhoury (87, 88) coinciden en que entre un 10,00% y un 20,00% de los neonatos con FQ presentan íleo meconial. Rentería sugiere la presencia de íleo meconial en un 10,00% - 27,00% de los neonatos con FQ (199) y Dupuis en un 13,00% - 21,00% de los pacientes (200). Podríamos considerar que los datos obtenidos en nuestro estudio coinciden con la bibliografía previa. Este porcentaje asciende al tener en cuenta únicamente el grupo de pacientes que se diagnosticaron por los síntomas clínicos. En este caso un 12,20% de los pacientes que se diagnosticaron tras presentar síntomas clínicos tenían íleo meconial. Este dato es muy parecido al obtenido en un estudio previo en Las Palmas de Gran Canaria (29), en el que tras analizar a 78 pacientes, 67 se diagnosticaron tras presentar clínica compatible con FQ y de estos, el 15,40% presentaron íleo meconial al diagnóstico de la enfermedad.

El íleo meconial no es una manifestación exclusiva de la FQ, aunque sí muy característica. En sentido inverso, también se ha descrito que entre un 80-90% de los niños

con íleo meconial tienen FQ (88, 89), por eso la presencia de íleo meconial es un signo de alarma que obliga a descartar FQ. Se debe tener presente que el cribado con IRT puede ser negativo en los casos con íleo meconial y se debe hacer estudio genético.

6.1.5 Función pulmonar y manifestaciones respiratorias.

Observamos que la función pulmonar media de los pacientes menores de edad puede considerarse buena en los tres grupos comparados. FEV1% media de 95,77 en los pacientes del Área Sanitaria A Coruña-Cee, FEV1% media de 88,90 en el Registro Español (64) y FEV1% media de 87,16 en el Registro Europeo (57). Se aprecia como la función pulmonar empeora con la edad y como en los tres grupos comparados en la Tabla 36 los valores obtenidos en el caso de los pacientes adultos no son buenos: FEV1% media de 61,42 en los pacientes de nuestra área sanitaria, FEV1% media de 69,00 en el Registro Español (64) y FEV1% media de 65,90 en el Registro Europeo (57). Estos datos concuerdan con lo descrito en la bibliografía. Según estudios previos, en la adolescencia la función pulmonar sufre un deterioro brusco en la mayoría de los pacientes con mutaciones clásicas (175). En los pacientes diagnosticados por cribado neonatal se intenta prevenir y mantener la función pulmonar en el mejor estado posible, pero es conocido que aún en estos casos, dependiendo sobre todo de la variación genética causante de la enfermedad, la función pulmonar se deteriora mucho siendo ésta la que condiciona la salud y pronóstico del paciente en la mayoría de los casos (175). Podemos observar en el conjunto de los pacientes incluidos en nuestro trabajo, cómo empeora la FEV1% media a lo largo del tiempo, desde el primer valor obtenido hasta el último. Observamos valores de función pulmonar inferiores a la normalidad en los primeros valores obtenidos: FEV1% media $74,86 \pm 36,15$. Son todavía peores con el paso del tiempo: FEV1 media $67,19 \pm 30,86$. Si comparamos los grupos de pacientes menores de edad y mayores de edad con el paso del tiempo, vemos que la FEV1% media para los menores de edad continúa siendo buena con el paso del tiempo, aunque los valores sean inferiores (FEV1% media inicial $100,83 \pm 34,98$ vs última FEV1% media $90,72 \pm 31,11$). Para el grupo de pacientes mayores de edad también vemos cómo empeora la función pulmonar con el paso del tiempo, siendo ya patológicos los primeros valores obtenidos (FEV1% media inicial $64,78 \pm 31,44$ vs última FEV1% media $58,02 \pm 25,64$). Estos resultados concuerdan con lo esperado. Los pacientes menores de edad se diagnosticaron en su gran mayoría por cribado neonatal, lo que nos permite hacer un seguimiento y control de los mismos previniendo los

daños a nivel pulmonar. Aunque los pulmones de los recién nacidos con FQ son histológicamente normales, se han encontrado casos en los que ya en los primeros meses de vida sufren colonizaciones bacterianas que, unidas a la viscosidad elevada del moco que puede provocar obstrucción bronquial e inflamación, conducen a lesiones irreversibles en el pulmón (16), como por ejemplo las bronquiectasias (presentes en el 20,20% de los pacientes estudiados en el Área Sanitaria A Coruña-Cee).

Al considerar otras manifestaciones respiratorias, la presencia de pólipos nasales es relativamente común en la FQ. Su frecuencia de aparición varía entre un 10% y un 36% (16) según las diferentes series. En nuestra población de estudio se ha descrito en el 8,70% de los pacientes estudiados.

6.1.6 Función pancreática.

El 74,76% de los pacientes analizados en nuestra serie son insuficientes pancreáticos. Este dato concuerda con lo descrito en la bibliografía, donde se habla de un porcentaje de aparición de insuficiencia pancreática en el 80,00% de los casos (73). Guarner amplía este porcentaje hasta un 90%, hablando de aparición de insuficiencia pancreática en los pacientes diagnosticados en la infancia en porcentajes de entre el 80,00% y 90,00% (201). En el estudio de Fieker et al. de 2011 coinciden con estos porcentajes de aparición de entre un 80,00% y 90,00% (202). Esta insuficiencia pancreática provoca un descenso en la producción de enzimas pancreáticas dando lugar a diarrea y malabsorción (203). Como se describió anteriormente, el tratamiento con enzimas pancreáticas ha supuesto el primer gran cambio en la salud y supervivencia de los pacientes con FQ. Antes de esto, los pacientes fallecían a edades muy tempranas entre otros motivos por la desnutrición provocada por la malabsorción derivada de la insuficiencia pancreática (175). El porcentaje de pacientes que son tratados con enzimas pancreáticas es muy alto en los tres grupos comparados. Los datos obtenidos en el presente estudio sobre insuficiencia pancreática concuerdan con los descritos en estudios anteriores (73). El 78,40% de los pacientes estudiados en el Área Sanitaria A Coruña-Cee han sido tratados con enzimas pancreáticas. En el Registro Español (64) este porcentaje es del 70,00% y en el Registro Europeo (57) del 81,00%. Un 0,96% de los pacientes suficientes pancreáticos analizados en el Área Sanitaria A Coruña-Cee son tratados con enzimas pancreáticas por presentar hábito intestinal alterado y doloroso.

Un 3,85% de la población estudiada en nuestra serie presentó pancreatitis (3 pacientes pancreatitis crónica y 1 pancreatitis aguda). Un estudio previo de Sojo Aguirre et al. (204) habla de la aparición de pancreatitis en el 3,30% de los pacientes estudiados, una prevalencia superior a la descrita anteriormente por ejemplo por Durno et al., que hablaban de presencia de pancreatitis en el 1,76% de los pacientes con FQ (205). En el estudio de Sojo Aguirre et al. (204) se constata que la pancreatitis no es exclusiva de suficientes pancreáticos (el 47,06% de sus pacientes con pancreatitis son insuficientes pancreáticos), como se sugería en estudios previos. Bousoño refiere aparición de pancreatitis en el 15,00% de los pacientes suficientes pancreáticos, siendo mucho más frecuente en suficientes que en insuficientes pancreáticos (206). Todos los pacientes con FQ que presentaron pancreatitis en el Área Sanitaria A Coruña-Cee presentaban insuficiencia pancreática. Uno de estos pacientes falleció tras recibir un trasplante pulmonar, otro presenta un estado muy deteriorado y dos tienen una buena calidad de vida. Bousoño (206) también habla de que un 10,00% de los pacientes con pancreatitis tienen variantes en *CFTR*, por lo que es importante en los casos de pancreatitis idiopática descartar el diagnóstico de FQ, especialmente en casos recurrentes. La pancreatitis puede presentarse de manera aislada o evolucionar hacia la cronicidad. En el 75,00% de los pacientes que presentaron pancreatitis en nuestro estudio, ésta evolucionó hacia la cronicidad. En una serie que reúne la experiencia de varios centros españoles (204), observamos que ocurre más frecuentemente durante la adolescencia o al iniciarse la vida adulta.

6.1.7 Estado nutricional y tratamiento con enzimas pancreáticas y vitaminas.

Para conseguir que los pacientes con FQ puedan tener una buena calidad de vida, es muy importante controlar también de forma exhaustiva su estado nutricional. Las manifestaciones clínicas que suelen aparecer más tempranamente en estos pacientes suelen estar relacionadas con alteraciones gastrointestinales y nutricionales (207). Como comentamos anteriormente, el 80,00% - 90,00% de los pacientes con FQ son insuficientes pancreáticos (201, 202). En estos pacientes es común que aparezca esteatorrea y se pueden perder cantidades significativas de energía por las heces en forma de grasa; lo que puede llevar a dificultades a la hora de ganar peso, retrasos en el crecimiento o pérdida de peso además de malnutrición derivada de la malabsorción de vitaminas y otros nutrientes liposolubles o incluso proteínas. La malnutrición está asociada con peor estado de salud y menor esperanza de vida (208, 209). La mayoría de las personas con FQ tienen unas

necesidades calóricas incrementadas estimadas en un 120% -150% de los requisitos normales (210, 211). Los programas de tratamiento que ponen un mayor énfasis en maximizar la ingesta calórica reportan consistentemente los mejores resultados (212). Estudios previos publicados hablan de aparición de malnutrición en un 20% de los pacientes con FQ (212). Este dato es muy parecido a los resultados encontrados en nuestro estudio. En el momento del diagnóstico de la enfermedad el 28,20% de los pacientes presentaban un mal estado nutricional. El 16,50% estaban en desnutrición y el 11,70% en sobrepeso. Con el paso del tiempo estos porcentajes han mejorado y en la última evaluación realizada el porcentaje de pacientes con mal estado nutricional había disminuido al 22,60%; mejorando sobre todo el porcentaje de pacientes con sobrepeso que bajó al 5,90%; siendo el de pacientes desnutridos del 16,70%. Estos valores se parecen bastante a los descritos en 2017 en el estudio de González-Jiménez et al. en el que analizaron a 451 pacientes españoles (213). Obtuvieron un porcentaje de pacientes desnutridos del 12,00% y de pacientes con sobrepeso del 7,00%. Como analizamos anteriormente, la función pancreática condiciona la absorción de muchos nutrientes, entre ellos de las vitaminas liposolubles (213). Todos los pacientes que se encuentran con IMC corregido por sexo y edad por debajo del percentil 3 están siendo tratados con enzimas pancreáticas y vitaminas A, D y E. El aporte de enzimas pancreáticas es necesario para mejorar la ganancia de peso, prevenir la malnutrición, prevenir o revertir el déficit de vitaminas liposolubles y controlar las manifestaciones gastrointestinales como la esteatorrea (203).

Con respecto al tratamiento sustitutivo con enzimas pancreáticas, un 78,40% de los pacientes estudiados en el Área Sanitaria A Coruña-Cee reciben enzimas pancreáticas, siendo la dosis media de lipasa pancreática utilizada de 2931,00 UI/kg/día. Todos los pacientes con insuficiencia pancreática son tratados con vitaminas liposolubles de rutina (214 - 216). El uso de las vitaminas A, D y E es generalizado, siendo más controvertido el uso de suplementos de vitamina K (217). En el caso de los pacientes suficientes pancreáticos se hace sólo si presentan niveles inferiores a los recomendados para las vitaminas A y D, pero sí se recomienda suministrar vitamina E debido a su efecto antioxidante (214 – 217). El 83,50% de los pacientes son tratados con vitamina A, el 88,50% con 25-OH vitamina D y el 81,70% con vitamina E. Tanto al diagnóstico de la enfermedad como en las últimas evaluaciones realizadas, los valores medios y mediana para el conjunto de pacientes estudiados en nuestra serie son normales. Pero si analizamos a los pacientes individualmente, encontramos casos de

hipovitaminosis o hipervitaminosis derivados de la mala función pancreática y la malabsorción de las mismas a nivel intestinal. En la Tabla 9 vemos que hay casos aislados de hipervitaminosis que con el paso del tiempo y el seguimiento de los pacientes han mejorado, al igual que también han mejorado los casos de hipovitaminosis. En el caso del déficit de vitamina A, ha pasado de estar presente en el 29,59% de los casos al diagnóstico de la enfermedad a estarlo sólo en el 8,50% en las últimas analíticas. Estudios previos muestran que hasta el 40% de los pacientes con FQ tienen déficit de vitamina A (213, 218). Un estudio anterior de Bines et al. de 2005 hablaba incluso de un 51% de pacientes con déficit de vitamina A (215). Lo mismo ocurre con el déficit de vitamina E, que ha disminuido del 15,55% al 2,12% (Tabla 9). Aunque es frecuente encontrar déficit de vitamina E en los pacientes con FQ, no suelen presentarse síntomas clínicos (déficits cognitivos, degeneración neuromuscular o anemia hemolítica) (218). En el estudio de Bines et al. de 2005 hablaba de déficit de vitamina E en el 24% de los pacientes con FQ (215) y en el de González Jiménez de 2013 el déficit de vitamina E es en el 11,00% de los pacientes (213). Esta vitamina está considerada como un potente antioxidante. También se ha relacionado de forma inversamente proporcional con el número de exacerbaciones respiratorias en pacientes con FQ (216, 217). El caso del déficit de 25-OH vitamina D es diferente. Ha pasado de encontrarse en el 22,68% de los pacientes al 21,87%. Vemos que en este caso no ha descendido tanto el porcentaje de pacientes con déficit vitamínico como en el caso de otras vitaminas. Estudios previos hablan de que entre un 40,00% y un 90,00% de los pacientes con FQ tienen niveles bajos de 25-OH vitamina D en sangre (219, 220) presentándose déficit severo en el 15,00%-20,00% de los pacientes (221). En el estudio de González Jiménez de 2013 se encontró déficit de 25-OH vitamina D en el 54,00% de los pacientes (213). Existen varios estudios previos que describen niveles deficitarios de 25-OH vitamina D en los pacientes con FQ a pesar del aporte oral de las dosis recomendadas (222, 223). Múltiples factores podrían explicar el déficit de esta vitamina como podrían ser la ingesta insuficiente de 25-OH vitamina D, menor absorción debido a la insuficiencia pancreática, alteraciones en la hidroxilación hepática (221), disminución de la proteína transportadora de la 25-OH vitamina D (224) o la disminución de la síntesis por menor exposición solar (225). En la bibliografía encontramos que los niveles de 25-OH vitamina D mejoran cuando además de la adecuada complementación oral existe una exposición solar adecuada (217). De manera general, los recién nacidos y lactantes reciben suplemento de 25-OH vitamina D, pero no los adultos. Esto puede provocar que el porcentaje

sea parecido en el momento del diagnóstico y en la evolución porque los pacientes que se hayan diagnosticado en edad muy temprana ya estaban siendo tratados con 25-OH vitamina D. Las guías y consensos recomiendan tratar con 25-OH vitamina D (226) aunque no se haya objetivado un claro beneficio tal y como hemos comentado (227).

Otros parámetros que nos permiten evaluar el estado nutricional del paciente son los niveles de hierro y ferritina en sangre. Al igual que en el caso de las vitaminas liposolubles vemos que los valores medios y mediana para el conjunto de pacientes son normales, pero analizando a los pacientes individualmente vemos que en el momento del diagnóstico de la enfermedad un 17,17% de los pacientes presentaba niveles bajos de hierro en sangre y un 6,31% niveles bajos de ferritina. En la evolución de la enfermedad se ha encontrado que el 23,72% de los pacientes tienen niveles bajos de hierro. Hay que puntualizar que el 5,15% de estos pacientes han fallecido. En el caso de la ferritina el porcentaje de pacientes con niveles bajos en la evolución de la enfermedad es inferior al del hierro, del 6,31%. Hay que tener en cuenta la limitación del valor de la ferritina en el contexto de una enfermedad como la FQ, que cursa con exacerbaciones respiratorias en las que los reactantes de fase aguda pueden limitar la interpretación de dicho parámetro.

6.1.8 Afectación hepática. Tratamiento con ácido ursodesoxicólico.

Como hemos comentado anteriormente, con el aumento de la esperanza de vida de los pacientes con FQ, hay que prestar atención a otro tipo de afectaciones, como el daño a nivel hepático (228). Teniendo en cuenta que la afectación hepática se puede dar de forma asintomática u oligosintomática cuando ya ha comenzado la lesión histológica, es necesario un tratamiento para su control, siendo hoy en día el tratamiento empleado el ácido ursodesoxicólico. Observamos que en nuestra serie se utilizó en el 44,70% de los casos. En el Registro Español (64) consta que lo utilizaron el 23,03% de los pacientes estudiados. En el Registro Europeo (57) no figuran datos de utilización de AUDC. Estas diferencias entre los grupos concuerdan con la bibliografía consultada, que habla de una gran variabilidad en la utilización de este fármaco en los pacientes con FQ encontrándose porcentajes de uso de un 2,00% a un 37,00% en estudios con número elevado de pacientes (216).

6.1.9 Trasplante pulmonar. Mortalidad.

A medida que la enfermedad avanza, el estado pulmonar se deteriora cada vez más, llegando en algunos casos a estadios muy avanzados con gran afectación de la calidad de vida. En estos casos el trasplante pulmonar es la única opción terapéutica (229).

Los enfermos con FQ son los que presentan una mayor supervivencia y mejor calidad de vida tras recibir un trasplante pulmonar, en comparación con los pacientes trasplantados por otros motivos (230, 231). La FQ es la tercera causa de trasplante pulmonar en adultos y la primera en pacientes pediátricos, según el Registro Español de Trasplante Pulmonar, resultados 2001-2016 (232). Los pacientes con FQ supusieron el 15,80% del total de los trasplantes pulmonares en adultos y el 57,90% en los pacientes pediátricos. En los pacientes estudiados en el Área Sanitaria A Coruña-Cee, el 23,07% han recibido un trasplante pulmonar. En el Registro Español (64) este porcentaje es mucho más bajo, 6,10%, igual que en el registro Europeo (57) que es del 5,60%. Esto puede deberse a que el Hospital A Coruña es el único hospital de la Comunidad de Galicia en el que se realizan trasplantes de pulmón, por lo que muchos pacientes de otras áreas sanitarias son derivados a este hospital en el momento en el que se encuentran en situación de necesitarlo. Los seguimientos posteriores también se realizan en este centro. Es por esto que consideramos que el porcentaje de pacientes con trasplante pulmonar se ve aumentado en el grupo de pacientes estudiados. También consideramos que esta derivación de los pacientes con peor estado pulmonar y el bajo número de pacientes estudiados en el Área Sanitaria A Coruña-Cee en comparación con el número de pacientes analizados en los registros motivan que el porcentaje total de pacientes fallecidos en nuestra serie sea superior al de los Registros Español y Europeo. Los pacientes incluidos en lista de trasplante presentan un deterioro importante, por lo cual el riesgo de fallecer es mayor tal y como describen Christie et al. (233). Encontramos que fallece el 14,42% de pacientes analizados en nuestra muestra frente a un 0,74% indicado en el Registro Español y un 0,96% en el Registro Europeo. En la Tabla 36 vemos que sólo aparecen con causa de fallecimiento relacionada directamente con el trasplante un 20% de los fallecidos. Hay que señalar que otro 20% ha fallecido cuando estaba en espera de trasplante pulmonar, con lo que podríamos englobar al 40% de los fallecidos entorno al trasplante pulmonar. En total, en nuestro estudio fallecen 15 pacientes: seis por motivos respiratorios, tres de los cuales se encontraban en espera de trasplante pulmonar, uno por neumonía varicelosa y los otros dos por infecciones pulmonares. Hay tres pacientes que han fallecido por causas

relacionadas con el trasplante pulmonar: uno por hemorragia postrasplante y dos por rechazo. En la bibliografía revisada está descrito que la incidencia de rechazo agudo es frecuente, pudiendo llegar a producirse en el 65% de los receptores (231). Podríamos decir que el 60,00% de los pacientes fallecidos en el Área Sanitaria A Coruña-Cee lo han hecho como consecuencia de complicaciones a nivel pulmonar. En el Libro Blanco de FQ se habla de que las complicaciones pulmonares son las responsables del 95% de los fallecimientos en pacientes que padecen esta enfermedad (16). En dos de los pacientes incluidos la revisión exhaustiva de la historia clínica no permitió conocer la causa del fallecimiento y otros cuatro han fallecido por causas no directamente relacionadas con FQ: fallo renal, virus de Epstein Barr y dos por linfoma no Hodgkin.

6.2 IMPACTO DEL CRIBADO NEONATAL COMO MÉTODO DE DIAGNÓSTICO EN LA FORMA DE PRESENTACIÓN Y PRONÓSTICO DE LA ENFERMEDAD.

En Galicia se realiza cribado neonatal para la FQ desde el año 2003. En total (entre el año 2003 y el 2019) se han analizado 347.442 muestras de neonatos de los cuales 2.267 tenían IRT elevado en el cribado. Se podría definir el cribado como la aplicación de procedimientos de selección a personas asintomáticas, con el objeto de identificar a aquellas con mayor riesgo de padecer una cierta enfermedad (234). Las personas con resultado positivo en el cribado deben someterse a pruebas de confirmación diagnóstica. El test del cloro en sudor es la prueba de referencia para el diagnóstico de FQ. La realización de esta prueba es obligatoria para confirmar los resultados positivos del cribado, incluyendo aquellos casos en los que se detecten dos mutaciones causantes de la enfermedad en el gen CFTR tras el análisis de ADN (54).

Para que se indique el cribado neonatal de una enfermedad tradicionalmente se hablaba de que han de cumplirse varios criterios. La enfermedad ha de tener una incidencia importante; el método de cribado ha de ser simple y práctico; debe ser un método con alto grado de sensibilidad y especificidad; debe existir una adecuada relación coste-beneficio y el tratamiento precoz debe ser beneficioso en el curso de la enfermedad (235). Estos criterios se han ido actualizando con el tiempo. Hoy en día, por ejemplo, aunque la enfermedad sea muy poco prevalente si hay mejoría está indicado el cribado neonatal. La FQ cumple todos estos criterios clásicamente requeridos. Varios estudios han demostrado mejoras en la nutrición,

crecimiento (236, 237) y supervivencia (238, 239) gracias al diagnóstico precoz de la FQ y el adecuado tratamiento. Una revisión de Cochrane de 2009 (240) indica que el cribado neonatal en FQ mejora el estado nutricional y la función pulmonar y permite realizar intervenciones precoces que reduzcan los daños irreversibles en pulmón y otros órganos. En esta misma revisión se habla de que aproximadamente en la mitad de los pacientes diagnosticados por sospecha clínica, con posterior test de cloro en sudor positivo, se observa malnutrición severa y en muchos casos enfermedad respiratoria. Destaca que la detección precoz sólo brinda la oportunidad para el tratamiento temprano y que el efecto de la detección temprana depende de la terapéutica disponible y de la atención que reciban los pacientes. La detección precoz aislada no mejora el pronóstico si no se establece la terapéutica adecuada. Además, también concluye que es más coste efectivo el cribado neonatal que el diagnóstico clásico.

En la Tabla 39 se establece una comparación entre nuestra serie y estudios de otras zonas geográficas que se centran en las diferencias que presentan los pacientes según se haya establecido el diagnóstico por cribado neonatal o mediante otros métodos.

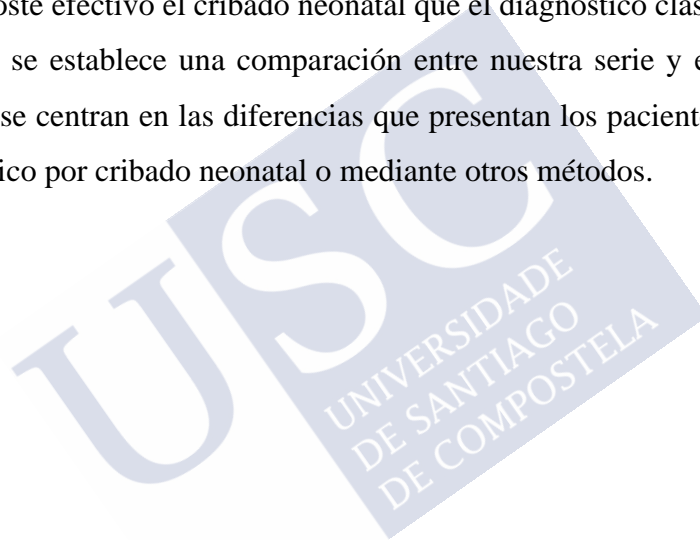


Tabla 39: Estudios analizados sobre diferencias en pacientes diagnosticados por cribado neonatal y por métodos clásicos.

País	Período de estudio	N	Ventajas del cribado neonatal para FQ	Estudio
España (A Coruña)	1972-2019	104 (Cr: 22 no cr:82)	-Edad diagnóstico -Nutricionales: (Mejor IMC, menor frecuencia enfermedad pancreática y hepática) -Pulmonares -Mayor supervivencia	Estudio propio Área Sanitaria A Coruña-Cee
Australia	1981-2009	79 (Cr: 41 no cr:38)	-Edad diagnóstico -Nutricionales -Pulmonares -Mayor supervivencia	Dijk et al., 2011 (239)
EEUU	1986-2000	27.692 (Cr: 887 no cr:26.805)	-Edad diagnóstico -Nutricionales -Posiblemente pulmonares -Mayor supervivencia	Lai et al., 2005 (238)
Francia	1978-1997	109 (Cr: 77 no cr:32)	-Edad diagnóstico -Nutricionales: (Retraso inicio enzimas pancreáticas, mejor IMC, menor frecuencia enfermedad pancreática y hepática) -Mayor supervivencia y menos hospitalizaciones	Siret et al., 2000 (241)
Reino Unido	1985-1989	102 (Cr: 58 no cr:44)	-Edad diagnóstico -Supervivencia	Chatfield et al., 1991 (242)
EEUU Wisconsin	1985-1998	158 (Cr: 77 no cr:81)	-Edad diagnóstico -Nutricionales (mejor IMC, menor frecuencia enfermedad pancreática)	Farrell et al., 2001 (139)
EEUU Wisconsin	1985-1998	103 (Cr: 56 no cr:47)	-Edad diagnóstico -Nutricionales (mejor IMC, menor frecuencia enfermedad pancreática) -Posiblemente pulmonares (sin significancia estadística)	Farrell et al., 2003 (142)
EEUU Wisconsin	1985-1998	96 (Cr: 56 no cr:40)	-Edad diagnóstico -Nutricionales (mejor IMC)	Farrell et al., 1997 (136)
Australia	1979-1984	117 (Cr: 60 no cr:57)	-Edad diagnóstico -Nutricionales -Pulmonares -Mayor supervivencia	Waters et al., 1999 (138)
Holanda	1973-1989	83 (Cr: 19 no cr:64)	-Edad diagnóstico -Pulmonares	Dankert et al., 1995 (243)
Polonia	1999-2011	174 casos FQ diag por cribado	-Prevención deterioro pulmonar y otras complicaciones	Sands et al., 2015 (244)

Cr: cribado neonatal; EEUU: Estados Unidos; FQ: Fibrosis Quística; N: número de pacientes estudiados.

Como era de esperar, todos los estudios coinciden, en que la edad a la que son diagnosticados los pacientes por cribado neonatal es mucho menor que la edad de diagnóstico por métodos clásicos. En la Tabla 40 se establecen comparaciones específicas según la edad de diagnóstico en las diferentes series. En nuestro estudio obtenemos diferencias significativas entre estos dos grupos de pacientes ($p < 0,01$). Los pacientes detectados por cribado neonatal son diagnosticados de media a los 10,73 meses de edad (mediana 3,00 meses; desviación estándar 15,97) y los diagnosticados por métodos clásicos a los 93,00 meses de media (mediana 37,50 meses; desviación estándar 133,53). Al tratarse de una muestra con pocos pacientes pocos valores dispares pueden modificar mucho la media de los resultados, por lo que consideramos más adecuado en este caso comparar las medianas. También todos los estudios coinciden en que diagnosticar a los pacientes a una edad más temprana permite anticiparnos a la evolución de la enfermedad e instaurar tratamientos antes de que aparezcan daños en los órganos diana. Esto lleva a un mejor pronóstico de la enfermedad e incluso podría llegar a evitar la necesidad de trasplante pulmonar en algunos casos, como concluyen Dankert et al. en su estudio (243).

Tabla 40: Edad al diagnóstico en los estudios analizados según diagnóstico por cribado neonatal o por métodos clásicos.

PAÍS	Estudio	Meses al diagnóstico con cribado neonatal	Meses al diagnóstico por métodos clásicos	p
España (A Coruña)	Estudio propio Área Sanitaria A Coruña-Cee	3,00 (mediana)	37,50 (mediana)	<0,01
Australia	Dijk et al., 2011 (239)	1,60 (media)	7,10 (media)	0,001
EEUU	Lai et al., 2005 (238)	6,10 (media)	38,47 (media)	<0,05
Francia	Siret et al., 2000 (241)	1,23 (media)	12,4 (media)	<0,01
Reino Unido	Chatfield et al., 1991 (242)	2,27 (media)	12,67 (media)	ND
EEUU Wisconsin	Farrell et al., 2001 (139)	3,25 (media)	25 (media)	<0,001
EEUU Wisconsin	Farrell et al., 2003 (142)	3,10 (media)	23,95 (media)	<0,001
Australia	Waters et al., 1999 (138)	1,8 (media)	5,7 (media)	<0,0001
Holanda	Dankert et al., 1995 (243)	1 (media)	19,26 (media)	ND

EEUU: Estados Unidos; ND: No disponible.

Además de la edad, no todos los estudios han analizado el sexo de los pacientes en función del método de diagnóstico. La Tabla 41 reúne los estudios revisados que analizan el parámetro del sexo en función del método de diagnóstico. En nuestro caso, hemos encontrado diferencias significativas ($p=0,03$) en este sentido. El 63,60% de los pacientes diagnosticados mediante cribado neonatal son varones, mientras que en el grupo de pacientes diagnosticados por otros métodos la mayoría de pacientes, el 62,20%, son mujeres. Esto podría explicarse en parte por un pronóstico peor del sexo femenino en nuestra serie, de lo que podría inferirse una mayor expresividad clínica, tal y como se analizará más adelante. En nuestro estudio observamos que las mujeres tienen un peor pronóstico y evolución de la enfermedad. Los pacientes diagnosticados por métodos clásicos lo son tras presentar síntomas de la enfermedad. Sería lógico pensar que al ser las mujeres las que presentan un peor estado de salud sean las que más rápido y más fácilmente se van a diagnosticar. También consideramos más fácil que los pacientes infradiagnosticados sean en su mayoría varones ya que presentan en general un mejor estado de salud aún presentando la enfermedad. En los cinco estudios de diferentes países analizados, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el sexo de los pacientes según el método diagnóstico. Observamos que en todos los estudios excepto en el propio y en el de Francia del 2000 (241) la tendencia de porcentaje de pacientes según sexo en los grupos de cribado neonatal y de diagnóstico por otros métodos coincide con el reparto de sexos en el conjunto del grupo analizado. En el caso del estudio francés se invierten los porcentajes de sexos en el grupo de cribado neonatal y en nuestro estudio en el grupo de diagnóstico por métodos clásicos. En nuestro estudio ya explicamos a qué creemos que se debe esto y en el caso de Francia los resultados obtenidos no son estadísticamente significativos y los autores no establecen una hipótesis explicativa de sus resultados en relación al sexo.

Tabla 41: Sexo de los pacientes en los estudios analizados según diagnóstico por cribado neonatal o por métodos clásicos y en el total de pacientes analizados.

PAÍS	Estudio	Con cribado neonatal		Diagnóstico por métodos clásicos		p	TOTAL	
		M(%)	F(%)	M(%)	F(%)		M(%)	F(%)
España (A Coruña)	Estudio propio Área Sanitaria A Coruña-Cee	63,60	36,40	37,80	62,30	0,03	43,30	56,70
Australia	Dijk et al., 2011 (239)	36,59	63,41	44,74	55,26	0,50	40,51	59,49
Francia	Siret et al., 2000 (241)	48,05	51,95	59,37	40,63	NS	51,38	48,62
EEUU Wisconsin	Farrell et al., 2001 (139)	60,00	40,00	54,00	46,00	NS	56,96	43,04
EEUU Wisconsin	Farrell et al., 2003 (142)	63,00	37,00	64,00	36,00	0,89	63,11	36,89
Australia	Waters et al., 1999 (138)	56,67	43,33	50,88	40,12	0,50	53,85	46,15

EEUU: Estados Unidos; F: femenino; M: masculino; NS: no estadísticamente significativo.

En nuestro estudio obtenemos, para los dos grupos de pacientes, valores medios de cloro en sudor anormales. Ambos valores se encuentran por encima de 60 mEq/L pero son significativamente diferentes según el método de diagnóstico de la enfermedad ($p < 0,01$). El valor medio de cloro en sudor del grupo de pacientes diagnosticados por cribado neonatal es más bajo, acercándose más a la normalidad que el obtenido en el grupo de pacientes diagnosticados por métodos clásicos (74,95 mEq/L vs 102,29 mEq/L). En los estudios revisados no hemos encontrado especificaciones acerca de esto, lo cual es una característica singular de nuestro estudio a considerar. Las mutaciones más agresivas de la enfermedad suelen estar asociadas a niveles de cloro más alejados de la normalidad (36, 41). Antes de la implementación del cribado neonatal, las formas leves de presentación estaban infradiagnosticadas por presentar una baja expresividad clínica. Puede deberse a esto que la media de los valores de cloro en sudor sea más baja para el grupo de pacientes diagnosticados por cribado, ya que se están diagnosticando pacientes que por métodos clásicos no se diagnosticarían (54, 133).

En nuestro estudio, la mayoría de los pacientes diagnosticados por métodos diferentes del cribado neonatal presentaron la mutación $\Delta F508$ en homocigosis. Esto es diferente en el grupo de pacientes diagnosticados por cribado neonatal, donde sólo el 22,70% de los

pacientes son homocigotos para $\Delta F508$. El 40,90% de estos pacientes presentan variantes genéticas distintas a la $\Delta F508$. Esto se debe a que el cribado nos permite analizar un número más amplio de variantes genéticas y a que la $\Delta F508$ en homocigosis es la que mayor sintomatología clínica produce facilitando así el diagnóstico mediante otros métodos; además de ser la mutación más frecuente (41, 46). En la Tabla 42 se establece una comparativa entre diferentes estudios en base al método de diagnóstico y la presencia o no de la mutación $\Delta F508$. Tal y como se aprecia en la tabla, los resultados de nuestra serie difieren en parte con los presentados en otros estudios. En estos estudios analizados, la mayoría de los pacientes presentan la mutación $\Delta F508$ en homocigosis, independientemente del método por el que hayan sido diagnosticados. De hecho, al contrario que en nuestro estudio, el porcentaje de pacientes que presentan otras variantes genéticas diferentes de la $\Delta F508$ es más alto en los pacientes diagnosticados por métodos distintos al cribado neonatal.

Tabla 42: Presencia de la mutación $\Delta F508$ en los estudios analizados según diagnóstico por cribado neonatal o por métodos clásicos.

PAÍS	Estudio	Con cribado neonatal			Diagnóstico por métodos clásicos			p
		Sin $\Delta F508$ (%)	$\Delta F508$ en 1 alelo (%)	$\Delta F508$ en 2 alelos (%)	Sin $\Delta F508$ (%)	$\Delta F508$ en 1 alelo (%)	$\Delta F508$ en 2 alelos (%)	
España (A Coruña)	Estudio propio Área Sanitaria A Coruña-Cee	40,90	36,40	22,70	18,80	36,30	45,00	0,02
Australia	Dijk et al., 2011 (239)	ND	ND	Aprox. 50,00	ND	ND	57,00	ND
Francia	Siret et al., 2000 (241)	22,00	9,00	69,00	33,00	20,00	47,00	NS
EEUU Wisconsin	Farrell et al., 2001 (139)	4,00	43,00	53,00	19,00	38,00	43,00	0,031
EEUU Wisconsin	Farrell et al., 2003 (142)	2,00	41,00	57,00	23,00	32,00	45,00	0,003

EEUU: Estados Unidos; ND: No disponible; NS: no estadísticamente significativo.

Los resultados de estudios previos no son coincidentes en si el diagnóstico mediante cribado neonatal proporciona un menor descenso de la función pulmonar de forma evolutiva. En nuestro estudio observamos que la primera FEV1 obtenida es mucho peor en los pacientes diagnosticados por métodos diferentes al cribado neonatal. La FEV1 media para el grupo de cribado es del 100,56% mientras que en el otro grupo es del 67,44% ($p<0,01$). De los estudios especificados en la Tabla 39, algunos de ellos hablan de claros beneficios del cribado neonatal

para la función pulmonar, otros de posibles beneficios, y otros no encuentran beneficios en el diagnóstico por cribado. En el estudio de Dijk et al. de 2011, se compara un grupo de pacientes diagnosticados por cribado neonatal con un grupo de pacientes diagnosticados en el mismo centro antes de la implantación del cribado neonatal (239). Concluyen que se puede relacionar el cribado neonatal con mejoras en las espirometrías de los pacientes. La FEV1 media para el grupo de cribado neonatal es de 79,50%; para el grupo de no cribado es de 62,80% ($p=0,01$). En el estudio de Lai HJ et al. de 2005 coinciden en los beneficios de un diagnóstico temprano sobre la función pulmonar de los pacientes frente a diagnósticos más tardíos post-sintomáticos (238). Siret et al. no objetivaron diferencias en la función pulmonar de los pacientes según el método diagnóstico fuese el cribado neonatal u otros (241). Chatfield et al. tampoco encontraron diferencias significativas en la función pulmonar de los pacientes analizados en función del método diagnóstico tras cuatro años de seguimiento, pero indican que puede ser debido a que los pacientes eran muy jóvenes para someterse a pruebas de función pulmonar (242). En los estudios de Farrell no se hallaron mejoras en la función pulmonar de los pacientes atribuibles al cribado neonatal. Sí se habla de que el cribado neonatal nos permite adelantarnos a la enfermedad y prevenir daños futuros, pero sería el conjunto del diagnóstico temprano, los tratamientos precoces y la vigilancia activa lo que mejoraría el estado pulmonar y general de los pacientes, no el cribado neonatal *per se*. (139, 142) El estudio de Waters et al. demuestra beneficios claros y diferencias estadísticamente significativas en la función pulmonar de los pacientes diagnosticados por cribado neonatal o por métodos clásicos. Estudian a 57 pacientes diagnosticados por métodos clásicos antes de instaurar el programa de cribado neonatal y a 60 diagnosticados ya por este método, seguidos todos en el mismo hospital durante al menos 10 años. 5 años después del diagnóstico, la FEV1% era 9,00% mejor en el grupo de cribado neonatal ($p<0,01$) y a los 10 años era 9,40% mejor ($p<0,05$) (138). Dankert et al. coinciden con estos beneficios, asegurando que el cribado neonatal se puede relacionar con menor presentación de inflamación pulmonar y el consiguiente menor deterioro pulmonar, que para el grupo de cribado es bajo. La FEV1% presenta un descenso anual del 1,20% del FEV1% predicho (de la FEV1% esperada para la edad) mientras que en el grupo de no cribado este descenso a la misma edad es del 3,25% (243). Sands et al. coinciden también en asegurar que el cribado neonatal permite instaurar medidas preventivas y dar tratamiento antes de que se produzcan cambios irreversibles en el tracto respiratorio y otras complicaciones (244). En las conclusiones de la 5ª Conferencia

Europea sobre Cribado Neonatal en FQ, se especifica que éste es necesario porque hay un retraso desde el comienzo de los síntomas hasta un diagnóstico definitivo y muchos enfermos desarrollan precozmente síntomas importantes y el tratamiento administrado precozmente produce beneficios a largo plazo en los pacientes (201). De la misma manera Oliva et al. atribuyen ventajas al cribado neonatal, porque el diagnóstico precoz permite el tratamiento y seguimiento intensivo desde el nacimiento evitando o enlenteciendo el deterioro de la función pulmonar (245).

Además de posibles beneficios en la función pulmonar, el diagnóstico mediante cribado puede tener implicaciones en la evolución de la afectación digestiva en la FQ. Los pacientes del Área Sanitaria A Coruña-Cee muestran, al igual que en la mayoría de los estudios analizados, que la función pancreática es mejor en aquellos pacientes que han sido diagnosticados por cribado neonatal. Presentan con menos frecuencia insuficiencia pancreática. En la Tabla 43 se establece una comparativa entre diferentes trabajos que valoran la presencia o no de insuficiencia pancreática en función del método por el que se ha diagnosticado la FQ. Tal y como puede apreciarse, los estudios de Farrell et al muestran resultados diferentes (139, 142). Especifica en sus estudios que a pesar de que el grupo de cribado neonatal tenía más pacientes insuficientes pancreáticos que el de diagnóstico por métodos clásicos, estos pacientes tuvieron mejor crecimiento durante los 13 años de seguimiento que duró el estudio. Nutricionalmente, el grupo de cribado neonatal tuvo muchos menos pacientes por debajo del percentil 10. Además de esto, en el estudio de Farrell et al. de 2001, concluyen que el cribado neonatal previene la malnutrición severa y mejora el crecimiento (139). Durante los 13 años que duró el estudio, teniendo todos el mismo tratamiento nutricional y el mismo tratamiento pancreático, el estado nutricional de los pacientes diagnosticados por cribado neonatal fue significativamente mejor siendo parecido al de la población normal. Los pacientes del grupo de diagnóstico clásico presentaron una desnutrición importante que persistía a pesar del tratamiento instaurado tras el diagnóstico. En este estudio también se vio que los pacientes suficientes pancreáticos del grupo de pacientes diagnosticados por métodos clásicos tienen mejor estado nutricional que los insuficientes del mismo grupo, pero su estado nutricional sigue siendo peor que el de los pacientes diagnosticados por cribado neonatal. En este estudio, los pacientes insuficientes pancreáticos realizan una mayor ingesta calórica que los suficientes (118%) y una mayor ingesta de grasa (37%-38%). No hay diferencias estadísticamente significativas entre los datos obtenidos en

este estudio de los pacientes insuficientes pancreáticos, tanto del grupo de cribado como del de diagnóstico clásico. En un estudio previo de Farrell et al. donde también analizaron los beneficios del cribado neonatal en el estado nutricional de los pacientes obtuvieron resultados acordes con los descritos (137). Muchos pacientes con FQ presentan malnutrición en el momento del diagnóstico. El cribado neonatal da la oportunidad de prevenir la malnutrición. El grupo de cribado neonatal se asoció con una mejor respuesta nutricional a los 2 años tras el diagnóstico, según los datos publicados por Shoff et al. en 2006 tras analizar a la misma población que habían analizado Farrell et al. previamente (246). Toda la población estudiada, tras el diagnóstico, aumentó la ingesta energética por encima del 120% de las necesidades diarias. En el estudio de Farrell et al. de 1997, el grupo de diagnóstico temprano presentó mejor peso y talla al diagnóstico y también en la evolución de la enfermedad (137). Especialmente fueron mejor los niños del grupo de diagnóstico precoz con insuficiencia pancreática y presencia de la mutación $\Delta F508$ en comparación con los niños de las mismas características del grupo de control.

Tabla 43: Presencia de suficiencia e insuficiencia pancreática en los estudios analizados según diagnóstico por cribado neonatal o por métodos clásicos.

PAÍS	Estudio	Con cribado neonatal		Diagnóstico por métodos clásicos		P
		SP(%)	IP (%)	SP(%)	IP (%)	
España (A Coruña)	Estudio propio Área Sanitaria A Coruña-Cee	59,10	40,90	16,00	84,00	<0,01
Australia	Dijk et al., 2011 (239)	24,39	75,61	13,16	86,84	0,7
EEUU Wisconsin	Farrell et al., 2001 (139)	8,00	79,00	21,00	58,00	0,012
EEUU Wisconsin	Farrell et al., 2003 (142)	9,00	88,00	28,00	66,00	0,029
Australia	Waters et al., 1999 (138)	10,00	90,00	5,26	94,74	0,03

EEUU: Estados Unidos; IP: insuficientes pancreáticos; SP: suficientes pancreáticos.

El estudio de 2011 de Dijk et al. (239) con pacientes australianos coincide en sus resultados con los estudios de Farrell (136, 139, 142) con pacientes estadounidenses o con los resultados del estudio llevado a cabo en nuestra área sanitaria. Relacionan el cribado neonatal con mejoras en el estado nutricional. La talla, el peso y el IMC han sido mejores en el grupo de cribado neonatal. Concretamente el IMC está aumentado en $0,6 \pm 2$ en el grupo de cribado con respecto al grupo de diagnóstico clásico ($p=0,006$) (239). En el estudio realizado por Siret et al. en Francia en el año 2000, también hallaron niveles de IMC más en rango normal en el

grupo de cribado neonatal a la vez que encontraron mayor frecuencia de enfermedad pancreática en el grupo de diagnóstico clásico (97% vs 87%) (241). En el estudio de Reino Unido de Chatfield et al., no observaron diferencias estadísticamente significativas entre el peso y la talla de los pacientes del grupo de cribado neonatal y los de diagnóstico clásico, pero los valores en el grupo de diagnóstico clásico eran más bajos (242). En la población australiana analizada por Waters et al., el IMC también es mejor en el grupo de cribado, siendo la diferencia media a los 10 años tras diagnóstico de 2,7 cm más en la altura y 1,7 kg más de peso en el grupo de cribado con respecto al de diagnóstico clásico; comprobando que ya en el momento del diagnóstico los pacientes del grupo de cribado tenían valores más elevados para peso y talla corregidos por sexo y edad (138). En este estudio, también se encontraron más pacientes suficientes pancreáticos en el grupo de cribado, mostrando una peor función pancreática en el grupo de diagnóstico clásico (Tabla 43). Dentro del grupo de diagnóstico clásico los percentiles de peso y talla fueron mejores en los pacientes suficientes pancreáticos que en los insuficientes, como era de esperar. Estos beneficios nutricionales se deben a que el cribado neonatal, al detectar antes a los pacientes, permite una más rápida introducción de enzimas pancreáticas y tratamiento nutricional (138). En el estudio de Dankert et al. en población Holandesa se vio que los pacientes diagnosticados por cribado neonatal al inicio del estudio presentaban niveles ligeramente inferiores a los de la población sana para talla (243) pero al final del estudio alcanzaron los valores de la población sana (tiempo de evolución 19 años). Los pacientes diagnosticados por métodos clásicos presentaban un severo retraso ponderal en el momento del diagnóstico. Al final del estudio, el estado nutricional era prácticamente igual en los dos grupos. Podríamos decir entonces que el grupo de cribado neonatal presentó menor crecimiento medio que los pacientes diagnosticados por métodos clásicos, ya que partió de una posición mejor y al final del estudio estaban en la misma posición nutricional todos los pacientes. Hay que tener en cuenta que dada la época en la que se realizó el estudio estos pacientes crecieron con restricción calórica. Sproul and Huang describieron que el peso y talla de los pacientes analizados del grupo de no cribado insuficientes pancreáticos era considerablemente más bajo del percentil 10 para la población sana (247). En este estudio, los pacientes con malabsorción llegan a un buen crecimiento alcanzando la normalidad tras instaurar tratamientos con enzimas pancreáticas rápidamente tras el diagnóstico y sin necesidad de dietas especiales. En nuestro estudio, todos los pacientes insuficientes pancreáticos están siendo tratados con enzimas

pancreáticas para que el estado nutricional sea lo más parecido posible al de la población sana. También cabe destacar que todos los pacientes que presentaron desnutrición en el momento del diagnóstico de la enfermedad fueron diagnosticados por métodos distintos al cribado neonatal.

Por otra parte, al analizar los niveles séricos de vitaminas liposolubles, hierro y ferritina en los pacientes diagnosticados por cribado neonatal y por métodos clásicos al diagnóstico de la enfermedad, encontramos diferencias estadísticamente significativas en los niveles de vitamina E, siendo más elevados en el grupo de cribado. Estos resultados coinciden con los descritos por Shoff et al. en su estudio (246), aunque difieren de los resultados del estudio de Farrell et al. de 2001 (139). En este último trabajo la media de niveles de vitamina E en el grupo de cribado era más baja que en el grupo de diagnóstico clásico; 471 mcg/dL vs 520 mcg/dL, aunque sin diferencias significativas ($p=0,733$).

En lo relativo a la función hepática, los pacientes diagnosticados por otros métodos distintos al cribado neonatal presentan peor función hepática, según los resultados obtenidos en el conjunto de pacientes estudiados en el Área Sanitaria A Coruña-Cee. El 50,60% de los pacientes diagnosticados por otros métodos necesita tratamiento con ácido ursodesoxicólico, mientras que en el grupo de cribado sólo lo necesitan el 22,70% ($p=0,02$). Estos resultados coinciden con los del estudio francés de Siret et al. en el que el 12,5% de los pacientes del grupo de diagnóstico clásico presentaron enfermedad hepática necesitando ser tratados con ácido ursodesoxicólico frente a un 3,9% de los pacientes en el grupo de cribado neonatal (241).

La tendencia a unos mejores resultados en los pacientes diagnosticados mediante cribado también se cumple al considerar el número de pacientes fallecidos. Siret et al. reportan que todos los pacientes fallecidos de su estudio pertenecían al grupo de diagnóstico clásico (241), sin ningún fallecimiento en el grupo de cribado neonatal. Estos resultados coinciden con los encontrados en el Área Sanitaria A Coruña-Cee, donde también todos los pacientes fallecidos pertenecían al grupo de diagnóstico clásico. Lo mismo ocurre en el estudio de Chatfield et al. con pacientes del Reino Unido (242). De la misma manera, todos los pacientes con peor pronóstico y que tuvieron que recibir un trasplante pulmonar pertenecían a este grupo. En el estudio de Dijk et al., tuvieron mala evolución y necesitaron un trasplante pulmonar o fallecieron 25 pacientes del grupo de diagnóstico clásico y 13 del grupo de cribado, lo que supone unas tasas de mala evolución del 65,79% de los pacientes en

el grupo de diagnóstico clásico y del 31,70% en el de cribado (239). En el estudio de Lai et al. el porcentaje de muertes en el grupo de diagnóstico por cribado es del 3,5% siendo en el otro grupo del 14,66% (238). Los resultados encontrados por Waters et al. en pacientes australianos coinciden con los encontrados en los estudios anteriores (138); el porcentaje de fallecidos en el grupo de diagnóstico clásico es muy superior al porcentaje de fallecidos en el grupo de cribado neonatal (7,02% vs 1,67%).

6.3 INFLUENCIA DE SEXO, DEL ESTADO NUTRICIONAL, DE LA FUNCIÓN PANCREÁTICA Y DE LA PRESENCIA DE LA MUTACIÓN $\Delta F508$ EN EL CURSO EVOLUTIVO.

Tal y como se ha indicado en la parte de resultados, analizando diferentes parámetros clínicos y necesidad de tratamiento en los pacientes estudiados en el Área Sanitaria A Coruña-Cee, observamos que el estado de salud y la evolución de la enfermedad en las mujeres es peor que en los hombres. Existe controversia en la bibliografía en este punto. Existen estudios que aseguran la existencia de esta diferencia entre sexos en la clínica y evolución de la FQ, mientras que en otros estudios estas diferencias no se demuestran. En la Tabla 44 se establece un análisis comparativo de variables clínicas y analíticas desfavorables y su relación con el sexo en nuestra muestra y en el resto de estudios revisados.

En el estudio de Diab Cáceres et al., de 2020, coinciden con los resultados obtenidos en nuestro estudio en que las mujeres con FQ presentan peor estado general que los hombres y una forma más severa de la enfermedad (248). Describen una supervivencia en mujeres aproximadamente 5 años más baja. En concreto, peor función pulmonar y peor estado nutricional. El IMC corregido para sexo y edad es más bajo en las mujeres. La FEV1% en las mujeres también es más baja y presentaron más exacerbaciones por año provocando esto un deterioro en la calidad de vida y más daño en la salud general. En el caso de los pacientes analizados en el Área Sanitaria A Coruña-Cee, las mujeres también presentaban valores más bajos de FEV1%, tanto en los primeros valores obtenidos como en la evolución de la enfermedad. Si analizamos sólo a los pacientes diagnosticados tras presentar sintomatología clínica, obtenemos la misma tendencia en los valores de FEV1%, las mujeres presentan valores inferiores tanto al diagnóstico como en la actualidad. Estudios realizados en otros países encontraron también resultados parecidos demostrando un peor estado de salud en las mujeres con FQ. En el estudio canadiense de Sweezey et al. de 2014, hablan también de un

peor estado nutricional y peor función pulmonar en el sexo femenino, que implica un impacto negativo en la supervivencia (249). A pesar de que se desconoce la causa del peor estado pulmonar de las mujeres, se sabe que los estrógenos influyen en la fisiología pulmonar, en la infección, desregulando la inflamación y el transporte de iones y fluidos. Los estrógenos agravan el daño en las vías aéreas causando un aumento de la inflamación pulmonar (249). En Singapur, Vidaillac et al. en 2018 obtuvieron resultados que siguen la misma línea (250). En este caso describen que las bronquiectasias tienen especificidad de sexo en prevalencia, presentación clínica y severidad, siendo las mujeres las que presentan las peores manifestaciones. Sugieren también que las hormonas sexuales podrían ser las responsables de estas diferencias. Antes de la pubertad, los niños presentaron mayor prevalencia de bronquiectasias que las niñas. En la edad adulta, los hombres siguieron presentando mayor prevalencia, pero la severidad fue mucho mayor en las mujeres. No obtuvieron datos en ancianos por la corta esperanza de vida de los pacientes con FQ. Las mujeres con FQ presentaron una enfermedad más severa, peor función pulmonar e infección por *Pseudomonas aeruginosa* más temprana, que se convirtió en la forma más agresiva, la mucoide. Podría intentar explicarse este peor comportamiento con que en las bronquiectasias hay interacción entre infección, inflamación e inmunidad, que lleva a daño en las vías aéreas e infección. La fisiología del tracto respiratorio femenino y la función y composición del microbioma predisponen a las mujeres a infecciones más tempranas. Los pulmones y conductos aéreos de las mujeres son más pequeños; la función anormal de CFTR deshidrata el lumen de las vías respiratorias, las secreciones son más espesas y se dificulta su eliminación, lo que aumenta el riesgo de colonización microbiana e infección. En conclusión, este estudio también atribuye peor clínica, peor función pulmonar, infecciones pulmonares más severas, más exacerbaciones y mayor mortalidad a las mujeres. Harness-Brumley et al. en 2014 coinciden en que las mujeres sufren colonizaciones de manera más temprana y añaden que presentan peor evolución en casos de colonización con patógenos comunes en FQ (251). En este caso también demuestran una menor supervivencia en las mujeres que en los hombres, siendo la diferencia de 2,7 años y el riesgo relativo de muerte por ser mujer de 2,22.

Un aspecto en el que discrepamos con los resultados de este estudio es en los valores medios de cloro en sudor presentados por los pacientes. En este trabajo los valores de cloro en sudor son más altos para los hombres (99,1 mEq/L) que para las mujeres (98,3 mEq/L) ($p < 0,001$). En nuestro estudio los valores de cloro en sudor para las mujeres son significativamente más altos que para los hombres (100,98 mEq/L frente a 90,05 mEq/L ($p = 0,021$)).

En el estudio de Harness-Brumley et al., se observó que el estado nutricional de las mujeres era peor que el de los hombres. Sin embargo, el porcentaje de aparición de insuficiencia pancreática es más alto en los hombres que en las mujeres, 87,1% de aparición en el sexo masculino y 84,0% en el sexo femenino ($p < 0,0001$). En nuestro estudio encontramos valores contrarios en este aspecto, el porcentaje de aparición de insuficiencia pancreática es mucho más alto en mujeres que en hombres, 84,50% vs 62,20%.

En nuestra población de estudio hay un 22,00% más de mujeres que de hombres recibiendo tratamiento sustitutivo con enzimas pancreáticas y precisan mayores dosis de tratamiento que los hombres para conseguir un control adecuado de su situación digestiva. En un estudio australiano de Collins et al., publicado en 1998 coincidían en asegurar que las mujeres necesitan mayor aporte de enzimas pancreáticas que los hombres (252). También observaron que las mujeres ingerían al día menos calorías y grasas que los hombres. Es posible que estas diferencias en la ingesta contribuyan a la diferente supervivencia de hombres y mujeres con FQ, aunque por otra parte las propias ingestas de referencia ya son menores en las mujeres que en los hombres. Igualmente en el estudio de Viviani et al., de 2011 coinciden con nosotros en un mayor porcentaje de aparición de insuficiencia pancreática en mujeres que en hombres, 77,00% en las mujeres y 73,76% en los hombres (253).

No coinciden con nosotros Viviani et al. (253) ni Harness-Brumley et al. (251) en la presencia de la mutación más común. En nuestro estudio observamos que las mujeres presentan mayor porcentaje de otras variantes genéticas distintas a la $\Delta F508$ que los hombres. Podríamos decir que en nuestra población de estudio las mujeres presentan mayor heterogeneidad alélica que los hombres. En los estudios antes mencionados, el porcentaje de otras variantes genéticas distintas a la $\Delta F508$ es más alto en hombres que en mujeres, aunque la diferencia es pequeña. 31,22% frente a 28,88% en el estudio de Viviani et al. y 12,00% frente a 11,70% en el de Harness-Brumley et al.

Sí observamos que en los pacientes que recibieron un trasplante pulmonar en nuestro estudio y en el de Viviani et al. los resultados son muy parecidos. En éste, un 72,73% de los pacientes trasplantados de pulmón son mujeres (253) y en el nuestro el 79,20%. El 51,00% de las mujeres diagnosticadas por métodos distintos al cribado neonatal en nuestro estudio han recibido un trasplante pulmonar o han fallecido, mientras que este porcentaje en el grupo de los hombres es de un 22,60%. En el estudio de Viviani et al. no existían diferencias significativas en tasas de mortalidad entre hombres y mujeres (253). Sí observan que el

aumento en la mortalidad debido a FQ respecto a la población sana es más alto en el caso de las mujeres que de los hombres. Las mujeres perderían la “ventaja” que tienen en la población sana de menor mortalidad que los hombres. Hay que tener en cuenta que este estudio italiano analiza sólo a población pediátrica. Otros estudios sugieren que estas diferencias hacia un peor pronóstico en las mujeres empiezan en la pubertad y que están relacionados con las hormonas sexuales femeninas y que vuelven a desaparecer en edades avanzadas.

Chotirmall et al., estudiaron el efecto de los estrógenos en la función pulmonar en los pacientes con FQ (254). Concluyen que la FQ se manifiesta de una manera más severa en mujeres que en hombres. El estradiol y el estriol están asociados con un aumento de las exacerbaciones que complican la función pulmonar. A lo largo del ciclo menstrual cambia el comportamiento pulmonar según las concentraciones de hormonas presentes. La toma de anticonceptivos orales disminuye la necesidad de tomar antibióticos ya que disminuye las exacerbaciones pulmonares y las complicaciones asociadas. Johannesson et al. coinciden en que se producen cambios en la función pulmonar durante el ciclo menstrual. Sugieren que estos cambios probablemente se deban a cambios en la concentración de progesterona. Los estrógenos y la progesterona influyen en el gen *CFTR*, en el tono del músculo liso de los pulmones y en la respuesta inmune. A lo largo del ciclo menstrual la FEV1% está más alta durante la fase lútea, en la cual están elevados los estrógenos y la progesterona (255).

Gartner et al. explican en el protocolo de actuación en FQ de 2017 que hay pacientes con mala respuesta al tratamiento pulmonar, con dificultad en la recuperación del FEV1% previo y que existen factores destacados que predicen esta mala respuesta, siendo el sexo femenino uno de ellos (256). Otros factores predictivos de mala respuesta serían la malnutrición, la insuficiencia pancreática, la presencia de infección persistente por *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* o *Burkholderia cepacia*, un tiempo prolongado desde el último control pulmonar o que se produzca un gran descenso de FEV1%. Carboneros de la Fuente et al. reconocen también el sexo femenino como factor de riesgo para la colonización temprana por *Pseudomonas aeruginosa*, con lo que esto supondría para el empeoramiento de la función pulmonar de los pacientes (256). Stephenson et al. en 2011 describieron que las niñas de entre 7 y 19 años presentaban un riesgo de aparición de complicación respiratoria un 38,00% mayor que los niños y que en los pacientes mayores de 19 años este aumento del riesgo de complicación para el sexo femenino era de un 30% (257). Por el contrario, Hodson et al. en 2008 en un estudio en el que analizaron a pacientes de Italia,

Reino Unido, EEUU y Canadá no encontraron diferencias en la función pulmonar de los pacientes en función del sexo. Tampoco encontraron diferencias en el IMC de los pacientes según el sexo, pero sí encontraron que los hombres presentaban mayor supervivencia que las mujeres (258). Un estudio de 2005 de Verma et al. coincide en que en la infancia y adolescencia, la función pulmonar y el estado nutricional son iguales en niños y en niñas, al igual que la mortalidad, que tampoco presenta diferencias en función del sexo (259).

Rosenfeld et al. presentan resultados muy diferentes en un estudio sobre pacientes estadounidenses publicado en 1997 (260). Entre los pacientes menores de 20 años de edad encontraron que las mujeres tenían un 60% más probabilidades de morir. En otras edades no se encuentra esta diferencia. Se considera que la causa de esta diferencia es desconocida y multifactorial. La edad media de supervivencia es inferior para las mujeres, 25,3 años frente a 28,4 años en los hombres. El estado nutricional, pulmonar y las colonizaciones pulmonares son predictores de mortalidad, pero estos tres parámetros unidos a la insuficiencia pancreática, la edad al diagnóstico, la forma de presentación o la raza no explican la menor supervivencia en mujeres. Esta diferencia en función del sexo no se consiguió explicar en este estudio por ninguno de los múltiples factores de riesgo analizados. Se encontraron diferencias significativas en la función pulmonar de los pacientes según el sexo. En los pacientes de 6 a 15 años la función pulmonar fue mejor en niños que en niñas, pero de los 21 a los 31 años fue mejor en las mujeres que en los hombres. En este último grupo de edad, la FEV1% fue muy mala en ambos grupos, pero superior en el sexo femenino. El estado nutricional también se vio influenciado por el sexo. En este caso el peso para sexo y edad fue bueno para todos los pacientes, siendo mejor en los niños de 0 a 10 años que en las niñas y a partir de los 16 años mejor en las mujeres que en los hombres.

McIntyre en 2013 describió que las mujeres presentaban manifestaciones más severas en la FQ que los hombres por razones desconocidas. La supervivencia por encima de los 40 años descrita fue mayor en los hombres. De los pacientes diagnosticados en edad adulta, los hombres presentaron mejor supervivencia que las mujeres, al contrario que en el caso de los pacientes diagnosticados durante la infancia (262). Lai et al. coinciden en afirmar que las mujeres presentan peor pronóstico que los hombres. En este caso el sexo femenino aumenta un 27% las probabilidades de morir frente al sexo masculino (263). O'Connor et al. describen el sexo femenino como un predictor independiente de mortalidad atribuyendo al sexo masculino una supervivencia mayor que las mujeres de 2,4 años (264). En el estudio de Milla et al. de 2005

encontraron diferencias en la supervivencia según sexo en función también de la edad de los pacientes (268). La edad media de supervivencia de los hombres fue de 49,5 años; 2,5 años más que en las mujeres, las cuales presentaron una edad media de supervivencia de 47,0 años. En este estudio demostraron que la FEV1% y el sexo femenino fueron predictores de mortalidad. En las mujeres con diabetes relacionada con FQ, el sexo femenino aumentó un 54% el riesgo de muerte. En el grupo de mujeres sin diabetes analizado en este estudio, el efecto del sexo empezó a notarse en la pubertad. A partir de los 40 años, la tendencia se cruza y las mujeres presentan mejor supervivencia, que hasta ese momento era mejor en el sexo masculino. La media de supervivencia a lo largo de toda la vida es similar en los dos sexos. Vieron también que las mujeres con mala función pulmonar tienen mucho más riesgo de muerte que los hombres con mala función pulmonar. En ambos sexos la mala evolución pulmonar fue la causa del 80% de las muertes. Nick JA et al. coinciden con este estudio en afirmar que a partir de los 40 años de edad es mejor la supervivencia de las mujeres, en este caso añaden que esto se cumple en su grupo de pacientes diagnosticados en edad adulta (269). En este estudio estadounidense de 2010 las mujeres con FQ diagnosticadas en edad adulta presentaron una media de supervivencia de 86,7 años frente a los 73,2 años presentados por los hombres con FQ diagnosticados en edad adulta. En una revisión realizada por Girón et al. en 2005 también encontraron mayor supervivencia en las mujeres que en los hombres, siendo en este caso de 31,8 años para las mujeres y 28,3 para los hombres nacidos antes de 1990 (270). Añaden que los pacientes diagnosticados en la infancia presentaron manifestaciones pulmonares y digestivas más graves que los pacientes diagnosticados de manera más tardía. Esto choca con conclusiones de estudios descritos previamente; se puede deber a que los pacientes que se diagnosticaron más tarde fue por presentar sintomatología más ligera, de ahí que derivasen en menos complicaciones y su esperanza de vida fuese mayor.

Al contrario que los estudios anteriores, otros autores (265, 266, 267) no encontraron diferencias en la mortalidad de los pacientes con FQ estudiados en función del sexo. Consideran que las diferencias en la severidad de FQ según el sexo del paciente sí existieron en el pasado, pero que con el diagnóstico temprano y los tratamientos adecuados estas diferencias han desaparecido y se ha mejorado la supervivencia de todos los pacientes. Vahedi et al. (267) en Irán vieron que el 60,60% de los pacientes fallecidos tenían menos de 4 años de edad; observaron como factores de riesgo que los padres de los pacientes fuesen consanguíneos, historia familiar previa o vivir en el rural. En esta población de estudio las mujeres presentaban la mutación $\Delta F508$ en el 20,70% de los casos frente a un 6,30% de los hombres. Estos

resultados no coinciden con los encontrados en nuestro estudio, como comentamos anteriormente donde las mujeres tenían menor presencia de $\Delta F508$ que los hombres.

En contraposición a estos resultados, Fogarty et al. en 2012 publicaron un riesgo relativo de muerte para las mujeres de 1,48 lo que indica la mayor predisposición de las mujeres a morir de manera prematura (271). MacKenzie et al. coinciden con estos resultados en su estudio de 2014 en el que atribuyen una mayor supervivencia a los hombres con FQ (272). En este caso dicen que los hombres con FQ tienen un 19% menos de riesgo de morir que las mujeres con FQ. Estiman que la media de vida para pacientes nacidos y diagnosticados en 2010 será de unos 37 años para las mujeres y de 40 años para los hombres si la mortalidad sigue como en 2010 o incluso de más de 50 años si la mortalidad sigue bajando al mismo ritmo que lo hizo entre el 2000 y el 2010. Dodge et al. coinciden en su estudio publicado en 2007 en que una esperanza de vida superior a los 50 años para los pacientes con FQ es muy realista, encontrándose una media de supervivencia de 40 años en el año 2000 (273). En todos los grupos en los que analizaron la supervivencia era peor para las mujeres que para los hombres excepto en el grupo de mayores de 55 años, en el cual las mujeres presentaron mejor supervivencia. Ya en 1994 Demko et al. hablaban de que las mujeres con FQ morían de media 3 años antes que los hombres con FQ (274). Alicandro et al. en 2015 atribuyeron también una mayor mortalidad a las mujeres, en este caso hablaban de mayor mortalidad en mujeres de 1 a 29 años con FQ comparado con hombres con FQ de todas las edades (275).

En una revisión de Corriveau et al. de 2018 se seguía manteniendo el sexo femenino como factor relacionado con peor supervivencia (276). Un estudio español de 2018 presenta resultados acordes con esto. Analizan la mortalidad en España a lo largo de 36 años (277). La media de supervivencia pasa de 13,7 años presentada entre 1981 y 1998 a 41,1 años presentada entre 1999 y 2016. La edad media de muerte aumenta un 9,54% al año hasta 2003 y desde ahí más o menos se iguala. Se encontraron tasas de mortalidad más altas en los pacientes de menos de 25 años y en los de más de 75 años. Entre 1999 y 2016 disminuyó la mortalidad infantil y aumentó en los mayores de 75 años. A lo largo de los 36 años analizados en los hombres la mortalidad anual disminuyó a un ritmo de un 1,37% anual, en mujeres este cambio anual en la mortalidad no es significativo (0,47%).

En un estudio escandinavo de 2010, Olesen et al. no encontraron diferencias estadísticamente significativas, pero sí que observaron un peor estado general de salud en las

mujeres con FQ que en los hombres (278). En 2015 Melo et al., analizando las manifestaciones de la FQ en el adulto, describen que incluso la enfermedad renal crónica en los pacientes con FQ está más presente en el sexo femenino que en los hombres (279). El aumento en la esperanza de vida de los pacientes con FQ hace que cada vez se preste más atención a complicaciones propias de la edad adulta que hasta hace poco no se veían en FQ porque los pacientes no alcanzaban edades avanzadas.

Tabla 44: Variables clínico-analíticas desfavorables según sexo en los estudios analizados.

País	Estudio	Variable con resultado desfavorable		
		Sexo femenino	Sexo masculino	Sin diferencias según sexo
España (A Coruña)	Estudio propio Área Sanitaria A Coruña-Cee	Cloro en sudor Función pulmonar 25-OH vitamina D Función pancreática Trasplante pulmonar		
España	Gartner et al., 2017 (256)	Función pulmonar		
Chile	Melo et al., 2015 (279)	Función renal		
España	Carboneros de la Fuente et al., 2005 (257)	Función pulmonar		
España	Girón et al., 2005 (270)		Supervivencia	
España	Diab Cáceres et al., 2020 (248)	Supervivencia Función pulmonar Estado nutricional Estado general		
Dinamarca, Suecia y Noruega	Olesen et al., 2010 (278)	Estado general		
Irlanda	Chotirmall et al., 2012 (254)	Función pulmonar		
Irlanda	Courtney et al., 2007 (266)			Mortalidad
EEUU	Rosenfeld et al., 1997 (261)	Mortalidad menores de 20 años Supervivencia Peso ideal menores de 10 años Función pulmonar 6-15 años	Peso ideal mayores 16 años Función pulmonar mayores 21 años	
Canadá	McIntyre, 2013 (262)	Estado general Supervivencia en pacientes diagnosticados en la infancia	Supervivencia en pacientes diagnosticados en edad adulta	
EEUU	Lai et al., 2004 (263)	Mortalidad		
EEUU	Stephenson et al., 2011 (258)	Función pulmonar		
EEUU	O'Connor et al., 2002 (264)	Supervivencia		
EEUU	Moran et al., 2009 (265)			Mortalidad

País	Estudio	Variable con resultado desfavorable		
		Sexo femenino	Sexo masculino	Sin diferencias según sexo
Italia, Reino Unido, EEUU, Canadá	Hodson et al., 2008 (259)	Supervivencia		Función pulmonar Estado nutricional
Reino Unido	Fogarty et al., 2012 (271)	Mortalidad		
EEUU	Nick et al., 2010 (269)		Supervivencia en mayores de 40 años	
EEUU	MacKenzie et al., 2014 (272)	Supervivencia		
EEUU	Milla et al., 2005 (268)	Supervivencia hasta los 40 años Mortalidad	Supervivencia a partir de los 40 años	Supervivencia a todas las edades
Canadá	Sweezy et al., 2014 (249)	Supervivencia Función pulmonar Estado nutricional		
EEUU	Demko et al., 1994 (274)	Supervivencia		
Canadá	Coriveau et al., 2018 (276)	Supervivencia		
Italia	Alicandro et al., 2015 (275)	Mortalidad menores de 30 años		
España	Villaverde-Hueso et al., 2019 (277)	Mortalidad		
Irán	Vahedi et al., 2016 (267)			Mortalidad
Reino Unido	Dodge et al., 2007 (273)	Supervivencia		
Italia	Viviani et al., 2011 (253)	Mayor aumento de mortalidad con respecto a población normales Insuficiencia pancreática Trasplante pulmonar		Mortalidad Supervivencia
Singapur	Vidaillac et al., 2018 (250)	Estado general Función pulmonar Bronquiectasias Mortalidad		
Reino Unido	Verma et al., 2005 (260)			Función pulmonar en infancia Estado nutricional en infancia Mortalidad
EEUU	Harness-Brumley et al., 2014 (251)	Supervivencia Mortalidad Función pulmonar Estado nutricional	Cloro en sudor Insuficiencia pancreática	
Australia	Collins et al., 1998 (252)	Menor ingesta energética y grasa Mayor supl. enz. pancreáticas		

EEUU: Estados Unidos.

Como se ha comentado anteriormente, la insuficiencia pancreática exocrina relacionada con la FQ se asocia ampliamente con déficits nutricionales derivados sobre todo de la malabsorción de grasas, ácidos grasos esenciales y vitaminas liposolubles (280). En el páncreas atrofiado de los pacientes con FQ se pueden apreciar quistes o sustitución del tejido pancreático por líquido mucoso. La función del mismo se ve muy disminuida o incluso anulada y es preciso suplirla mediante enzimas pancreáticas (281). La dosificación de las enzimas varía en función de la edad del paciente y de la ingesta de grasas en la dieta (282). Existen múltiples factores que pueden dificultar la absorción, incluyendo una motilidad disminuida, alteraciones en las secreciones hepáticas, composición de la microbiota, presencia de inflamación intestinal... En la actualidad ha disminuido mucho el déficit de vitaminas liposolubles debido a la adecuada terapia con enzimas pancreáticas y al tratamiento personalizado con las vitaminas necesarias (283). En nuestro estudio hemos visto una relación directa entre el estado nutricional y los niveles séricos de vitamina E al diagnóstico de la enfermedad. Los pacientes con mejor estado nutricional presentaron niveles de vitamina E en sangre más elevados. Como era de esperar, se aprecia esta misma relación al estudiar cómo varían los niveles de vitamina E según la función pancreática, presentando los pacientes suficientes pancreáticos mayores niveles de vitamina E. Los niveles de 25-OH vitamina D actuales de nuestros pacientes siguen esta misma tendencia, son mayores en los pacientes suficientes pancreáticos que en los insuficientes. De la misma manera, los pacientes con mejor función pancreática también presentaron mejor estado nutricional. Estos resultados concuerdan con la bibliografía previa (284, 285).

El empeoramiento del estado nutricional provocado principalmente por una mala función pancreática guarda relación directa con el descenso de los parámetros de función pulmonar. El grado de malnutrición se correlaciona con el estado pulmonar del paciente y la supervivencia, tanto en niños como en adultos. Existen múltiples estudios que relacionan el mal estado nutricional y la mala función pancreática con la peor función pulmonar (286 – 291). En nuestro estudio encontramos también una relación estadísticamente significativa entre la insuficiencia pancreática y la peor función pulmonar. Lai et al. demostraron como la recuperación de un buen peso en los dos siguientes años al diagnóstico se puede asociar con una buena función pulmonar a los 6 años de vida, en los pacientes diagnosticados en el período neonatal (292). Los pacientes con FQ obesos o con sobrepeso tienen una buena función pulmonar, a diferencia de la población sana (293). Un estudio de González-Jiménez et

al. de 2017 concluye que el exceso de peso no aporta ningún beneficio en la función pulmonar en comparación con pacientes con un buen estado nutricional (294). Sí se aprecia una relación positiva entre el IMC de los pacientes y la función pulmonar y la FEV1% es mayor en los pacientes con sobrepeso que en los desnutridos, pero no hay beneficio extra en aumentar de peso a los pacientes con un buen estado nutricional. Lo ideal sería buscar un buen estado nutricional del paciente, tanto aumentando el IMC en los pacientes con éste por debajo del percentil 50 para su sexo y edad como disminuyéndolo en el caso de los pacientes que presentan sobrepeso u obesidad. Un estudio reciente realizado en la India (295) coincide con la bibliografía descrita anteriormente en afirmar que un control inadecuado de la malabsorción es un predictor significativo de una mala situación nutricional y que mejoras en el estado nutricional, llevan a mejoras en la función pulmonar. Del mismo modo infecciones respiratorias recurrentes tienen un importante impacto negativo en el estado nutricional. Esta asociación entre un estado nutricional pobre y función pulmonar empeorada es ampliamente conocida. Ya en 1988 Corey et al. demostraron esta asociación mediante comparación de supervivencia, crecimiento y función pulmonar en pacientes con FQ de Boston y Toronto de dos centros parecidos en tamaño, distribución de edades y sexo (208). Los pacientes fueron analizados entre los años 1977 y 1981. Encontraron que los hombres de Toronto eran significativamente más altos y tenían más peso que los hombres de Boston. Las mujeres de Toronto también eran más altas. La media de supervivencia en Toronto fue significativamente más alta también allí, 30 años frente a 21 años en Boston. Otro estudio en 3.298 pacientes con FQ mayores de 2 años de edad realizado en Alemania asocia la malnutrición con un importante descenso en la FEV1% (296). Mahadeva et al. destacan la importancia de la nutrición durante la infancia, atribuyendo a ésta ser el factor más importante determinante del estado pulmonar del paciente (297).

Los programas de cribado neonatal permiten una intervención temprana y optimizar el estado nutricional de los pacientes ayudando a prevenir exacerbaciones pulmonares, mejorando la función pulmonar, el crecimiento y la supervivencia (139, 141, 237, 263, 292).

Como hemos analizado anteriormente, la insuficiencia pancreática es el primer mecanismo de malabsorción en los pacientes con FQ y condiciona el estado nutricional de los mismos. Se puede relacionar con la severidad de las mutaciones causantes de la FQ en el paciente. Pacientes con dos variantes genéticas severas, de las clases I, II o III, suelen presentar insuficiencia pancreática temprana; individuos con dos variantes suaves, clases IV o

V o heterocigotos generalmente son suficientes pancreáticos al nacimiento, aunque pueden evolucionar con el paso del tiempo y el deterioro de la enfermedad a ser insuficientes (298). Nuestro estudio coincide con estos datos, los pacientes homocigotos para la variante genética $\Delta F508$ presentan peor función pancreática con significancia estadística. También presentan valores de cloro en sudor más altos los pacientes con dicha mutación que con otras variantes genéticas distintas. Existen muchos estudios que aseguran que los pacientes homocigotos para $\Delta F508$ presentan un peor estado general y evolución de la enfermedad (32, 41, 44, 56, 57, 216, 263, 299, 300, 301). En nuestro estudio hemos visto que su función pancreática sí es peor para estos pacientes con significancia estadística, pero para la función pulmonar, hepática, necesidad de trasplante pulmonar o fallecimiento no hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes homocigotos para dicha variante genética y el resto de pacientes. El estado general sí es peor para los homocigotos $\Delta F508$.

6.4 FACTORES PRONÓSTICOS.

En los últimos años ha mejorado mucho la supervivencia y el pronóstico de los pacientes con FQ. El diagnóstico precoz y el establecimiento temprano de tratamientos adecuados han jugado un papel muy importante en ello. Varios autores manifiestan que el 95% de los fallecimientos en pacientes con FQ están condicionados por una función pulmonar deteriorada (25, 302, 303). Lago García et al. coinciden con los autores anteriores en que alteraciones a nivel pulmonar en etapas tempranas disminuyen la supervivencia de estos pacientes (75). Courtney et al. hablan además de que la función pulmonar es un predictor significativo de mortalidad, de que los pacientes fallecidos tienen peor IMC (266). En esta misma línea, se ha descrito la insuficiencia pancreática como signo de mal pronóstico (261). La insuficiencia pancreática se asocia a fenotipos severos, que llevan a malabsorción y desnutrición, lo que se relaciona con empeoramiento de la función pulmonar, de la calidad de vida y consecuentemente de la supervivencia. La supervivencia a largo plazo es notablemente mejor en los pacientes que no desarrollan insuficiencia pancreática (54).

Los resultados encontrados en nuestro estudio coinciden con lo descrito en la bibliografía, siendo la función pulmonar el factor más determinante del pronóstico de nuestros pacientes, la primera FEV1% que obtenemos de cada paciente. En el análisis bivariado se comprueba que podemos relacionar el mal pronóstico de la enfermedad con la función

pulmonar, con la función pancreática y con el estado nutricional del paciente. A peor función pulmonar o pancreática o peor estado nutricional que presente el paciente mayor probabilidad de tener un mal pronóstico de la enfermedad. En el análisis multivariado de regresión logística demostramos asimismo que el factor más influyente es la función pulmonar sólo dejando de ser el más fuerte al eliminarlo del análisis, siendo en este caso el sexo femenino el predictor de peor pronóstico. Hemos analizado en el apartado anterior la influencia del sexo en la supervivencia y pronóstico de la enfermedad viendo que hay resultados muy diferentes en los estudios analizados. En la mayoría de los casos coinciden con nuestros resultados en que el sexo femenino es predictor de peor pronóstico.

Gracias a los avances en el tratamiento, más del 41% de los pacientes alcanzan la edad adulta. La esperanza de vida para los pacientes nacidos entre 2000 y 2003 es de alrededor de 50 años (167). Ya en 1998 Wilschanski y Durie hablaban de una supervivencia de 56 años para pacientes suficientes pancreáticos, pero a diferencia de estos, los insuficientes pancreáticos presentaron una media de supervivencia de 29 años (304). Como comentamos anteriormente, el empeoramiento del estado nutricional guarda una relación directa con el descenso de la función pulmonar y se ha propuesto también como factor predictor de morbilidad y mortalidad en pacientes con patologías respiratorias crónicas (284).

En los últimos años han sido desarrollados nuevos fármacos destinados a mejorar y remediar las causas de la enfermedad que han dado muy buenos resultados, llegando incluso en algunos pacientes a permitirles vivir con una calidad de vida equiparable a la de la población sana. Con la aparición de los fármacos potenciadores y correctores del canal CFTR el futuro de la mayoría de los pacientes cambiará. No son “la cura” de la FQ ya que no reparan las mutaciones causantes de la enfermedad pero sí mejoran drásticamente el funcionamiento de la proteína CFTR (152, 153). Estos medicamentos ya están en el mercado y se prevé que en los próximos años la mayoría de los pacientes se puedan beneficiar de los mismos. Se ha visto que mejoran mucho la función pulmonar y el estado nutricional de los pacientes y en algunos casos incluso mejoran los niveles de cloro en sudor (155 – 166). Además de estos fármacos ya comercializados, siguen activos muchos ensayos clínicos y se están investigando terapias a nivel génico destinadas a revertir las anormalidades biológicas derivadas de las mutaciones de los genes CFTR (167, 168). Se abre un futuro muy esperanzador para los pacientes con fibrosis quística.

6.5 LIMITACIONES DEL ESTUDIO.

6.5.1 Sesgos de selección.

El estudio actual comprende una población muy concreta de una zona geográfica reducida, con las consiguientes limitaciones que esto comporta. Se han incluido en el estudio todos los pacientes diagnosticados de FQ, tanto pediátricos como adultos, que se encuentran en seguimiento en el Área Sanitaria A Coruña-Cee. Esta selección de pacientes no es representativa de la situación general de otros hospitales. Además de los pacientes que pertenecen al área sanitaria, se incluyen a los pacientes más graves de otras áreas sanitarias que han sido derivados a nuestro centro por ser el único de la Comunidad Autónoma en el que se realiza trasplante de pulmón. Los pacientes con una situación pulmonar comprometida son derivados a nuestro centro para su valoración y seguimiento ante la necesidad de trasplante y posteriormente, son también seguidos en el mismo centro para ver la evolución post-trasplante. Por este motivo tenemos a más pacientes de los que corresponderían por área sanitaria, por lo que la prevalencia real de la enfermedad en el área sanitaria sería más baja. Lo mismo pasa con el porcentaje de pacientes trasplantados o fallecidos. Esta derivación de los pacientes más graves a este complejo hospitalario también hace que la visión de la salud general del conjunto de los pacientes esté sesgada. Si no se incluyesen estos pacientes, el estado general de salud del conjunto de los pacientes sería mejor, ya que estos pacientes a mayores presentan un estado general deteriorado hasta el punto de plantearse la necesidad de un trasplante.

Por otro lado, existe la posibilidad de que haya pacientes en el área sanitaria con FQ que no se sigan en el sistema público de salud. Estos pacientes no estarían incluidos en el estudio. Es muy difícil que se hayan perdido pacientes nacidos con posterioridad a la implantación del programa de cribado neonatal (año 2003) ya que tras un cribado positivo son derivados a las consultas de este hospital para realizar el seguimiento de la enfermedad desde el momento del diagnóstico. Puede haber pacientes nacidos antes del año 2003 con sintomatología ligera que no se hayan incluido en el estudio.

6.5.2 Sesgos de información.

Producidos por la inadecuada medida de las variables del estudio o por la forma en la que se obtuvieron los datos.

Como corresponde a la recogida retrospectiva de información, este estudio tiene todos los sesgos derivados de la información retrospectiva. La revisión de historias clínicas se hizo de manera manual, podría haber pérdida de información debido a que las historias clínicas de los pacientes adultos eran muy antiguas y en formato papel, con la posibilidad de pérdida de información consiguiente.

Los datos disponibles de los registros Europeo (57) y Español (64) no son actuales. Como comentamos anteriormente, pertenecen a los registros de 2019 y 2018 que recogen datos de 2017 y 2016, respectivamente. Son los datos más recientes disponibles.

Para la valoración nutricional se ha realizado sólo una valoración antropométrica, se ha tenido en cuenta sólo el IMC corregido para sexo y edad. Se podría hacer un estudio de la composición corporal a través de bioimpedanciometría. En posteriores ampliaciones del estudio se podría valorar utilizar esta técnica.

6.5.3 Sesgos de confusión.

Derivados de la presencia de terceras variables que están relacionadas con las diferentes características de los pacientes y los eventos de interés.

Con el objetivo de minimizar estos sesgos se realizó un análisis multivariado de regresión logística para controlar el efecto de las variables de confusión entre sí.

6.6 APORTACIONES DEL ESTUDIO.

Este estudio muestra la realidad de los pacientes seguidos en el Área Sanitaria A Coruña-Cee. Nos permite conocer su estado de salud, ver la evolución de los mismos y poder anticiparnos a posibles complicaciones. Describe el perfil de mutaciones de nuestros pacientes. Consideramos esto de vital importancia porque nos ayuda a “clasificarlos” según las mutaciones que presenten en perfiles que suelen complicar más o menos y lo que es de

mayor importancia en la actualidad, saber cuántos podrían ser candidatos a beneficiarse de los nuevos tratamientos, dependientes del perfil genético de los mismos.

Existen pocos estudios recientes con un número de pacientes tan elevado y con un perfil genético tan variado.

Este estudio revela que en nuestra población de estudio las mujeres presentan un peor desarrollo de la enfermedad que los hombres, lo que nos pone alerta para vigilar de cerca la evolución de las niñas en su paso hacia la pubertad y edad adulta, pues se ha visto que es el momento en el que empeora su función pulmonar de forma drástica.

Los resultados son comparables con los de la literatura consultada, lo que aportaría validez externa.

6.7 LÍNEAS FUTURAS DE INVESTIGACIÓN.

-Podría valorarse la actualización de los datos sobre el estado nutricional de los pacientes ampliando la información con el estudio de la composición corporal por bioimpedanciometría.

-Sería interesante valorar la utilización o beneficio del uso en nuestros pacientes de la aplicación móvil MyCyFAPP, que les ayudaría a ajustar la dosis de enzimas pancreáticas necesarias.

-Consideramos que sería muy útil la implementación de un protocolo de transición niño-adulto en el que se acompañase al paciente en este momento de cambio de la edad pediátrica hacia la adulta evitando así posibles pérdidas en el seguimiento del paciente.

-Consideramos necesario formar parte de los Registros Europeo y Español. La información recogida en este trabajo podría integrarse en dichos registros para contribuir a ampliar lo máximo posible la información de los pacientes con FQ. Como mencionamos anteriormente, son muy diferentes las variantes genéticas presentadas en las distintas zonas geográficas. Conocer bien la situación en las distintas zonas puede ayudar a mejorar la atención a los pacientes y también los programas de cribado neonatal.

7. CONCLUSIONES:

1. La edad media actual en nuestra muestra (26,2 años) es superior a la media europea y española. La mayoría de los pacientes han sido diagnosticados por sintomatología clínica, siendo más frecuente la respiratoria.
2. La función pulmonar empeora con la edad y el estado nutricional de los pacientes estudiados ha mejorado durante el seguimiento de la enfermedad. La insuficiencia pancreática se asocia a una peor función pulmonar. La FEV1% media en los pacientes insuficientes pancreáticos es significativamente más baja.
3. El cribado neonatal permite detectar y diagnosticar a los pacientes a una edad temprana, presentando niveles de cloro en sudor más bajos y con variantes genéticas habitualmente menos comunes. Se asocia con mejor función pulmonar, pancreática, hepática, estado nutricional y pronóstico.
4. Las mujeres diagnosticadas por métodos clásicos presentan peor función pulmonar, tanto al diagnóstico como en la evolución, necesidad de trasplante pulmonar o fallecimiento con más frecuencia y mayor porcentaje de variantes genéticas distintas a la $\Delta F508$ que los hombres del mismo grupo diagnóstico.
5. La muestra estudiada presenta mayor heterogeneidad alélica que estudios europeos previos. La variante genética más frecuente de nuestra muestra, $\Delta F508$ (75,00% de los pacientes), se asocia a fenotipos más agresivos. Presentan niveles de cloro en sudor más elevados, un deterioro de la función pancreática más precoz y una mayor necesidad de tratamiento con ácido ursodesoxicólico en relación con deterioro de la función hepática. Los homocigotos presentan concentraciones de cloro en sudor más altas y un estado de salud más deteriorado.

6. En el análisis bivariado el pronóstico desfavorable se encuentra relacionado con la función pulmonar y pancreática, y con el estado nutricional del paciente. Los resultados obtenidos con el análisis multivariado de regresión logística permiten concluir que el factor más influyente en el pronóstico de la FQ en esta serie es la función pulmonar (expresada por la FEV1% al diagnóstico), seguida del sexo femenino.



8. BIBLIOGRAFÍA:

1. Estivill X, Bancells C, Ramos C. Geographic distribution and regional origin of 272 cystic fibrosis mutations in European populations. The Biomed CF Mutation Analysis Consortium. Hum Mutat. 1997; 10(2):135-54.
2. Raña Díez P, Desarrollo de nuevas técnicas para el análisis genético en fibrosis quística: aplicación al cribado neonatal. [Tesis doctoral]. Santiago de Compostela: Instituto de Medicina Legal Facultad de Medicina y Odontología Universidad de Santiago de Compostela; 2008.
3. Fanconi G, Uehlinger E, Knauer C. Das coeliakies syndrom be: Angeborener zystischer pankreas fibromatose und bronkiektasien. Wien Med Wochenschr. 1936; 86:753-756.
4. Anderson DH. Cystic fibrosis of the pancreas and its relationship to celiac disease: Clinical and pathologic study. Am J Dis Chil. 1938; 56:344- 399.
5. Farber D. Pancreatic function and disease in early life. Arch Path. 1944; 37:328.
6. Anderson DH, Hodges RG. Genetics of cystic fibrosis of the pancreas with a consideration of etiology. Am J Dis Child. 1946; 72:62.
7. Gibson LE, Cooke RE. A test for concentration of electrolytes in sweat in cystic fibrosis of the pancreas utilizing pilocarpine by iontophoresis. Pediatrics. 1959; 23:545-9.
8. Di Sant'Agnese PA, Darling RC, Perera GA, et al. Abnormal electrolyte composition of sweat in cystic fibrosis of the pancreas; clinical significance and relationship to the disease. Pediatrics. 1953; 12:549- 63.
9. Allen FH, Dooley RR, Shwachman H, et al. Linkage studies with cystic fibrosis of the pancreas. Am J Hum Genet. 1956; 8:162-76.
10. Conneally PM, Merritt AD, Yu PL. Cystic fibrosis: population genetics. Tex Rep Biol Med. 1973; 31:639-50.
11. Riordan JR, Rommens JM, Kerem B, et al. Identification of the cystic fibrosis gene: cloning and characterization of complementary DNA. Science. 1989; 245: 1066-1073.
12. Rommens JM, Iannuzzi MC, Kerem B, et al. Identification of the cystic fibrosis gene: chromosome walking and jumping. Science. 1989; 245:1059-65.

13. Kerem B, Rommens JM, Buchanan JA, et al. Identification of the cystic fibrosis gene: genetic analysis. *Science*. 1989; 245:1073-80.
14. Schrijver I, Pique L, Graham S, et al. The Spectrum of CFTR Variants in Nonwhite Cystic Fibrosis Patients: Implications for Molecular Diagnostic Testing. *J Mol Diagn*. 2016; 18(1):39-50.
15. Sugarman EA, Rohlfes EM, Silverman LM, et al. CFTR mutation distribution among U.S. Hispanic and African American individuals: Evaluation in cystic fibrosis patient and carrier screening populations. *Genet Med*. 2004; 6(5):392-9.
16. Federación Española contra la Fibrosis Quística. Libro blanco de atención a la fibrosis quística. Valencia. 2002.
17. Atlas of Genetics and Cytogenetics in Oncology and Haematology. La fibrosis quística y el gen CFTR [Internet]. [Consultado 22 Sept 2020]. Disponible en: <http://atlasgeneticsoncology.org/Educ/CistFibID30032SS.html>
18. Pasquet M C, Baudis M, Creveaux I, et al. Cystic Fibrosis Mutation Database [Internet]. [Consultado 29 Oct 2020]. Disponible en: <http://www.genet.sickkids.on.ca/cftr/MutationDetailPage.external?sp=1493>
19. Zielenski J, Rozmahel R, Bozon D, et al. Genomic DNA sequence of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) gene. *Genomics*. 1991; 10(1):214-28.
20. Drumm ML, Pope HA, Cliff WH, et al. Correction of the cystic fibrosis defect in vitro by retrovirus-mediated gene transfer. *Cell*. 1990; 62(6):1227-33.
21. Drumm ML, Wilkinson DJ, Smit LS, et al. Chloride conductance expressed by delta F508 and other mutant CFTRs in *Xenopus* oocytes. *Science*. 1991; 254(5039):1797-9.
22. Choi JY, Muallem D, Kiselyov K, et al. Aberrant CFTR dependent HCO_3^- transport in mutations associated with cystic fibrosis. *Nature*. 2001; 410(6824):94-7.
23. Morales Pérez P, Sánchez Zapardiel E. Identificación, estructura y expresión del gen CFTR. En: Salcedo Posadas A, Gartner S, Girón Moreno RM, García Novo MD, editores. *Tratado de Fibrosis Quística*. 1ª ed. Madrid: Justim S.L; 2012. p.29-40.
24. Salcedo Posadas A, Navarro Merino M. Manifestaciones clínicas. En: Salcedo Posadas A, Gartner S, Girón Moreno RM, García Novo MD, editores. *Tratado de Fibrosis Quística*. 1ª ed. Madrid: Justim S.L; 2012. p.149-160.

25. Foskett JK. CIC and CFTR chloride channel gating. *An Rev Physiol*. 1998; 60:689-717.
26. Morales MM, Capella MAM, Lopez AG. Structure and function of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator. *Braz J Med Biol Res*. 1999; 32:1021-1028.
27. Gupta J, Linsdell P. Extent of the selectivity filtered conferred by the sixth transmembrane region in the CFTR chloride channel pore. *Mol Memb Biol*. 2003; 20:45-52.
28. De Jesús Rivero N, Fibrosis Quística en la provincia de Las Palmas: Factores epidemiológicos, genéticos y clínicos. [Tesis doctoral]. Las Palmas de Gran Canaria: Departamento de Ciencias Clínicas. Facultad de Ciencias de la Salud; 2015.
29. Ratjen F, Döring G. Cystic fibrosis. *Lancet*. 2003; 361(9358):681-9.
30. Navarro HM, Kolbach R, Repetto L, et al. Correlación genotipo-fenotipo de un grupo de pacientes con fibrosis quística. *Rev Med Chile*. 2002; 130(5):475-81.
31. McKone EF, Emerson SS, Edwards KL, et al. Effect of genotype on phenotype and mortality in cystic fibrosis: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2003; 361(9370): 1671-6.
32. Gibson RL, Burns JL, Ramsey BW. Pathophysiology and management of pulmonary infections in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003; 168(8):918-51.
33. Mondéjar P. Genética de la fibrosis quística. Curso de formación on-line. Disponible en www.cftracademy.com [Consultado en 27/10/2020].
34. The Hospital for Sick Children. Johns Hopkins University. US CF Foundation. The Clinical and Functional Translation of CFTR. [Internet]. [Consultado en 22 Sept 2020]. Disponible en: www.cftr2.org
35. McKone EF, Velentgas P, Swenson AJ, et al. Association of sweat chloride concentration at time of diagnosis and CFTR genotype with mortality and cystic fibrosis phenotype. *J Cyst Fibros*. 2015; 14(5):580-6.
36. Zielenski J. Genotype and phenotype in cystic fibrosis. *Respiration*. 2000; 67(2):117-33.
37. Mondéjar-López P, Pastor-Vivero MD, Sánchez-Solis M, et al. Cystic Fibrosis treatment: targeting the basic defect. *Expert Opinion on Orphan Drugs*. 2017; 5(2):181-92.

38. Cuppens H. Mutaciones en la Fibrosis Quística. En: Salcedo Posadas A, Gartner S, Girón Moreno RM, García Novo MD, editores. Tratado de Fibrosis Quística. 1ª ed. Madrid: Justim S.L; 2012. p.49-62.
39. Welsh MJ, Smith AE. Molecular mechanisms of CFTR chloride channel dysfunction in cystic fibrosis. *Cell*. 1993; 73(7):1251-4.
40. Wilschanski M, Zielenski J, Markiewicz D, et al. Correlation of sweat chloride concentration with classes of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene mutations. *J Pediatr*. 1995; 127(5):705-10.
41. Quintana-Gallego E, Delgado-Pecellín I, Calero Acuña C. CFTR protein repair therapy in cystic fibrosis. *Arch Bronconeumol*. 2014; 50(4):146- 50.
42. Rowe SM, Miller S, Sorscher EJ. Cystic Fibrosis. *N Engl J Med*. 2005; 352(19):1992-2001.
43. McKone EF, Goss CH, Aitken ML. CFTR Genotype as a predictor of prognosis in cystic fibrosis. *Chest* 2006; 130:1441-7.
44. Amaral MD, Pacheco P, Beck S, et al. Cystic fibrosis patients with the 3272-26A N G splicing mutation have milder disease than F508del homozygotes: a large European study. *J Med Genet*. 2001; 38:777-83.
45. Cystic Fibrosis Analysis Consortium. Worldwide survey of the delta F508 mutation-report from the cystic fibrosis genetic analysis consortium. *Am J Hum Genet*. 1990; 47:354-9.
46. CFGAC: The Cystic Fibrosis Genetic Analysis Consortium. Population variation of common cystic fibrosis mutations. *Hum Mutat*. 1994; 4:167-77.
47. Chevalier-Post F, Chomel JC, Hillaire D, et al. A nonsense mutation in exon 4 of the cystic fibrosis gene frequent among the population of the Reunion Island. *Hum Mol Genet*. 1992; 1: 647.
48. Ranganathan SC, Parsons F, Gangell C, et al. Evolution of pulmonary inflammation and nutritional status in infants and young children with cystic fibrosis. *Thorax*. 2011; 66(5):408-13.

49. Dequeker E, Stuhmann M, Morris MA, et al. Best practice guidelines for molecular genetic diagnosis of cystic fibrosis and CFTR-related disorders-updated European recommendations. *Eur J Hum Genet.* 2009; 17(1):51-65.
50. Bombieri C, Claustres M, De Boeck K, et al. Recommendations for the classification of diseases as CFTR-related disorders. *J Cyst Fibros.* 2011; 10(2):S86-102.
51. Sheppard DN, Rich DP, Ostedgaard LS, et al. Mutations in CFTR associated with mild disease form Cl channels with altered pore properties. *Nature* 1993; 362:160-4.
52. Sosnay PR, Siklosi KR, Van Goor F, et al. Defining the disease liability of variants in the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene. *Nat Genet.* 2013; 45(10):1160-7.
53. Paz Valiñas L. Cribado neonatal de la fibrosis quística. Eficacia/efectividad y protocolos de implementación. Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías y Prestaciones del SNS. Axencia de Avaliación de Tecnoloxías Sanitarias de Galicia; 2013. Informes de evaluación de tecnologías sanitarias.
54. Castellani C, Cuppens H, Macek Jr M, et al. Consensus on the use and interpretation of cystic fibrosis mutation analysis in clinical practice. *J Cyst Fibros.* 2008; 7 (2008) 179–196:179-96.
55. Kerem E, Corey M, Kerem B, et al. The relationship between genotype and phenotype in cystic fibrosis-analysis of the most common mutation ($\Delta F508$). *N Engl J Med.* 1990; 323:1517–22.
56. Santis G, Osborne L, Knight RA, et al. Independent genetic determinants of pancreatic and pulmonary status in cystic fibrosis. *Lancet.* 1990; 336:1081–4.
57. ECFSPR Annual Report 2017, Zolin A, Orenti A, Naehrlich L, et al, 2019.
58. Serre JL, Simon-Bouy B, Mornet E, et al. Studies of RFLP closely linked to the cystic fibrosis locus throughout Europe lead to new considerations in population genetics. *Hum Genet.* 1990; 84:449–54.
59. Morral N, Bertranpetit J, Estivill X, et al. The origin of the major cystic fibrosis mutation ($\Delta F508$) in European populations. *Nat Genet.* 1994; 7:169–75.

60. WHO Human Genetics Programme. The molecular genetic epidemiology of cystic fibrosis: report of a joint meeting of WHO/IECFN/ICF(M)A/ECFS [Internet]. Genoa, Italy: World Health Organization; 19 June 2002. [Consultado 22 Sept 2020]. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/68702>
61. Bobadilla JL, Macek Jr M, Fine JP, et al. Cystic fibrosis: a worldwide analysis of CFTR mutations-correlation with incidence data and application to screening. *Hum Mutat.* 2002; 19(6):575–606.
62. Telleria JJ, Alonso MJ, Calvo C, et al. Spectrum of CFTR mutations in the Middle North of Spain and identification of a novel mutation (1341G-->A). *Mutation in brief* no. 252. *Hum Mutat.* 1999; 14(1):89.
63. Casals T, Ramos MD, Gimenez J, et al. High heterogeneity for cystic fibrosis in Spanish families: 75 mutation account for 90% of chromosomes. *Hum Genet.* 1997; 101(3):365-70.
64. Spanish Cystic Fibrosis Annual Report 2016. Sociedad Española de Fibrosis Quística, 2018.
65. De Boeck K, Wilschanski M, Castellani C, et al. Cystic fibrosis: terminology and diagnosis algorithms. *Thorax.* 2006; 61:627.
66. Rodés J, Guardia J. Patología respiratoria. En: Trilla A, Aguirre C, Arroyo Y, García-Conde J, González J, Rodicio LI, Vázquez JJ, editores. *Medicina Interna. Volumen I.* 2ª edición. Barcelona: Editorial Masson; 2004. p. 1386-1390.
67. Oliva Hernández C, Marco Rived A. Complicaciones. En: Salcedo Posadas A, Gartner S, Girón Moreno RM, García Novo MD, editores. *Tratado de Fibrosis Quística.* 1ª ed. Madrid: Justim S.L; 2012. p.209-230.
68. Ferkol T, Rosenfeld M, Milla CE. Cistyc Fibrosis Pulmonary exacerbations. *J Pediatr.* 2006; 148(2):259-64.
69. Couriel J. Assessment of the child with recurrent chest infections. *Br Med Bull.* 2002; 61:115-32.
70. Kelly NM, Fitzgerald MX, Tempany E, et al. Does pseudomonas cross-infection occur between cystic-fibrosis patients? *Lancet.* 1982; 2:688-90.

71. Acuña Quirós MD, Martínez Gomez MJ. Enfermedad intestinal: fisiopatología, clínica y tratamiento. En: Salcedo Posadas A, Gartner S, Girón Moreno RM, García Novo MD, editores. Tratado de Fibrosis Quística. 1ª ed. Madrid: Justim S.L; 2012. p.319-324.
72. Sojo Aguirre A, Heredia González S. Insuficiencia pancreática exocrina, fisiopatología, clínica y tratamiento. En: Salcedo Posadas A, Gartner S, Girón Moreno RM, García Novo MD, editores. Tratado de Fibrosis Quística. 1ª ed. Madrid: Justim S.L; 2012. p.325-338.
73. Kopelman H, Durie P, Gaskin K, et al. Pancreatic fluid secretion and protein hyperconcentration in cystic fibrosis. *N Engl J Med*. 1985; 312:329-334.
74. Lago García I. Fibrosis Quística. Servicio Salud Metropolitano Norte. Hospital Clínico de niños Roberto del Río. *Rev. Ped. Elec*. 2009; 6:2-18.
75. Guy-Crote O, Carrere J, Figarella C. Exocrine pancreatic function in cystic fibrosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 1996; 8:755-759.
76. Baker S, Borowitz D, Baker R. Pancreatic exocrine function in patients with cystic fibrosis. *Curr Gastroenterol Rep*. 2005; 7:227-233.
77. Regan PT, Malagelada JR, DiMagno EP, et al. Comparative effects of antacids, cimetidine and enteric coating on the therapeutic response to oral enzymes in severe pancreatic insufficiency. *N Engl J Med*. 1977; 297: 854-858.
78. Roy CC, Weber AM, Lepage G, et al. Digestive and absorptive phase anomalies associated with the exocrine pancreatic insufficiency of cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1988; 7 (1): 1-7.
79. Cox K, Isenberg J, Osher AB, et al. The effect of cimetidine on maldigestion in cystic fibrosis. *J Pediatr*. 1979; 94: 488-492.
80. Abrams CK, Hamosh M, Hubbard VS, et al. Lingual lipase in cystic fibrosis: quantification of enzyme activity in the upper small intestine of patients with exocrine pancreatic insufficiency. *J Clin Invest*. 1986; 73: 374-382.
81. Lapey A, Kattwinkel J, DiSanAgnese PA. Steatorrhea and azotorrhea and their relation to growth and nutrition in adolescents and young adults with cystic fibrosis. *J Pediatr*. 1974; 84: 328-334.

82. Borowitz D. Update on the evaluation of pancreatic exocrine status in cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med*. 2005; 11:524-527.
83. DiMagno M, DiMagno E. Chronic pancreatitis. *Curr Opin Gastroenterol*. 2005; 21:544-54.
84. Shwachman H, Lebenthal E, Khaw KT. Recurrent acute pancreatitis in patients with cystic fibrosis with normal pancreatic enzymes. *Pediatrics*. 1975; 55:86-94.
85. Modolell I, Alvarez A, Guarner L, et al. Gastrointestinal, Liver and Pancreatic Involvement in Adult Patients with Cystic Fibrosis. *Pancreas*. 2001; 22:395-99.
86. Littlewood JM. Gastrointestinal complications in cystic fibrosis. *J R Soc Med* 85 Suppl 1992; 19:13-9.
87. Fakhoury k, Durie PR, Levison H, et al. Meconium ileus in the absence of cystic fibrosis. *Arch Dis Child* 1992; 67:1204.
88. Gorter RR, Karimi A, Sleeboom C, et al. Clinical and genetic characteristics of meconium ileus in newborns with and without cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010; 50:569.
89. Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry. 2011 Annual Data Report. Bethesda, Maryland. Cystic Fibrosis Foundation. 2012.
90. García Novo MD, Muñoz Codoceo RA. Enfermedad hepática. En: Salcedo Posadas A, Gartner S, Girón Moreno RM, García Novo MD, editores. *Tratado de Fibrosis Quística*. 1ª ed. Madrid: Justim S.L; 2012. p.339-349.
91. Waters DL, Dorney SF, Gruca MA, et al. Hepatobiliary disease in cystic fibrosis patients with pancreatic sufficiency. *Hepatology* 1995; 21:963-9.
92. Narkewicz MR. Markers of cystic fibrosis-associated liver disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2001; 32:421-422.
93. Westaby D. Liver and biliary disease in cystic fibrosis. En Hodson ME, Geddes DM, editores. *Cystic fibrosis*. 2ª ed. London, Arnold. 2000. Chapt 13.
94. Oppenheimer EH, Esterly JR. Hepatic changes in young infants with cystic fibrosis: possible relation to focal biliary cirrhosis. *J Pediatr*. 1975; 86:683-689.

95. Vawter GF, Scwachman H. Cystic fibrosis in adults: an autopsy study. *Pathol Ann.* 1979; 14:357-382.
96. Welsh MJ, Ramsey BW, Accurso F, et al (2001). Cystic Fibrosis. En: Scriver CR, Beaudet al, Sly WS, Valle D, eds. *The Metabolic & Molecular Bases of Inherited Disease*. Eighth ed. McGraw-Hill, Inc. New York: 5121-5188.
97. Wilson DC, Pencharz PB. Nutrition and cystic fibrosis. *Nutrition* 1998; 14(10):792-5.
98. Escribano MA. Diagnóstico y tratamiento de la exacerbación infecciosa en la Fibrosis Quística. *Arch Bronconeumol.* 2000; 36 (9):525-32.
99. Pencharz PB, Hill R, Archiblad E, et al. Energy needs and nutritional rehabilitation in undernourished adolescents and young adults patients with cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1984; 3(Suppl):S141-S53.
100. Morrison S, Dodge JA, Cole TJ. Height and weight in cystic fibrosis: a cross sectional study. *Arch Dis Child* 1997; 77:497-500.
101. Wilschanski M, Corey M, Durie P, et al. Diversity of reproductive tract abnormalities in men with cystic fibrosis. *JAMA.* 1996; 276:607-8.
102. Dodge JA. Male fertility in cystic fibrosis. *Lancet.* 1995; 346:587.
103. Kopito LE, Kosasky HJ, Sturgis SH, et al. Water and electrolytes in human cervical mucus. *Fertil Steril.* 1973; 24:499-506.
104. Kotloff RM, FitzSimmons SC, Fiel SB. Fertility and pregnancy in patients with cystic fibrosis. *Clin Chest Med.* 1992; 13:623-35.
105. Goss CH, Rubenfeld GD, Otto K, et al. The effect of pregnancy on survival in women with cystic fibrosis. *Chest.* 2003; 124:1460-8.
106. Grey V, Atkinson S, Drury D, et al. Prevalence of low bone mass and deficiencies of vitamins D and K in pediatric patients with cystic fibrosis from 3 Canadian centers. *Pediatrics.* 2008; 122:1014.
107. Aris RM, Merkel PA, Bachrach LK, et al. Guide to bone health and disease in cystic fibrosis. *L Clin Endocrinol Metab.* 2005; 90:1888.
108. Hodson M. Vasculitis and arthropathy in cystic fibrosis. *J R Soc Med.* 1999; 85:38-40.

109. Williams V, Griffiths AB, Yap ZL, et al. Increased thrombophilic tendency in pediatric cystic fibrosis patients. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2010; 16:71.
110. Takemoto CM. Venous thromboembolism in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 2012; 47:105.
111. Yankaskas JR, Marshall BC, Sufian B, et al. Cystic fibrosis adult care: consensus conference report. *Chest*. 2004; 125:1S.
112. Stern RC. The diagnosis of cystic fibrosis. *N Engl J Med*. 1997; 336:487.
113. Rosenstein BJ, Cutting GR. The diagnosis of cystic fibrosis: a consensus statement. Cystic Fibrosis Foundation Consensus Panel. *J Pediatr*. 1998; 132:589.
114. Boyle MP. Non classic cystic fibrosis and CFTR-related diseases. *Curr Opin Pulm Med*. 2003; 9:498.
115. Vázquez Cordero C, Baranda García F. Diagnóstico. En: Salcedo Posadas A, Gartner S, Girón Moreno RM, García Novo MD, editores. *Tratado de Fibrosis Quística*. 1ª ed. Madrid: Justim S.L; 2012. p.109-122.
116. Farrell PM, White TB, Ren CL, et al. Diagnosis of Cystic Fibrosis: Consensus Guidelines from the Cystic Fibrosis Foundation. *J Pediatr*. 2017; 181S:S4-S15.e1.
117. CLSI. Sweat testing: Sample collection and quantitative analysis; approved guideline – Third Edition. CLSI Document C34-A. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2009.
118. Benítez Mestre AM. Test del sudor. *An Pediatr Contin*. 2013; 11:291-4.
119. Farrell PM, Rosenstein BJ, White TB, et al. Guidelines for diagnosis of cystic fibrosis in newborns through older adults: Cystic Fibrosis Foundation consensus report. *J Pediatr*. 2008; 153:S4.
120. Dreyfus DH, Bethel R, Gelfand EW. Cystic fibrosis 3849+10kb C>T mutation associated with severe pulmonary disease and male fertility. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996; 153:858.
121. Lebecque P, Leal T, De Boeck C, et al. Mutations of the cystic fibrosis gene and intermediate sweat chloride levels in children. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002; 165:757.

122. Knowles MR, Hohneker KW, Zhou Z, et al. A controlled study of adenoviral-vector-mediated gene transfer in the nasal epithelium of patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med*. 1995; 333(13):823-831.
123. Fajac I, Hubert D, Guillemot D, et al. Nasal airway ion transport is linked to the cystic fibrosis phenotype in adult patients. *Thorax*. 2004; 59:971.
124. Wallace HL, Barker PM, Southern KW. Nasal airway ion transport and lung function in young people with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003; 168:594.
125. Lai HC, Kosorok MR, Laxova A, et al. Delayed diagnosis of US females with cystic fibrosis. *Am J Epidemiol*. 2002; 156: 165-73.
126. Wilcken B. Newborn screening for cystic fibrosis: Its evolution and a review of the current situation. *Screening*. 1993; 2:43.
127. Crossley JR, Smith PA, Edgar BW, et al. Neonatal screening for cystic fibrosis, using immunoreactive trypsin assay in dried blood spots. *Clin Chim Acta*. 1981; 113:111-21.
128. Hammond KB, Abman SH, Sokol RJ, et al. Efficacy of statewide neonatal screening for cystic fibrosis by assay of trypsinogen concentrations. *New Engl J Med*. 1991; 325(11): 769-774.
129. Rock MJ, Mischler EH, Farrell PM, et al. Newborn screening for cystic fibrosis is complicated by age-related decline in immunoreactive trypsinogen levels. *Pediatrics*. 1990; 85:1001-7.
130. Duhamel JF, Travert G, Delmas P, et al. Special features of the time related evolution in IRT blood levels, in six out of seven newborns with Cystic fibrosis complicated by meconium ileus. En: Lawson D, ed. *Cystic fibrosis: horizons* Chichester, England: John Wiley; 1984. p 208.
131. Telleria JJ, Alonso MJ, Blanco A. Cribado neonatal de la fibrosis quística. *An Pediatr Contin*. 2005; 3:168-72.
132. Southern KW, Munck A, Pollitt R, et al. ECFS CF Neonatal Screening Working Group. A survey of newborn screening for cystic fibrosis in Europe. *J Cyst Fibros*. 2007; 6(1):57-65.

133. Van den Akker ME, Dankert HM, Verkerk PH, et al. Cost-effectiveness of 4 neonatal screening strategies for Cystic Fibrosis. *Pediatrics*. 2006; 118:896-905.
134. Comeau MA, Accurso FJ, White TB, et al. Guidelines for implementation of cystic fibrosis newborn screening programs: Cystic Fibrosis Foundation Workshop Report. *Pediatrics*. 2007, 119: e495-e518.
135. Cantabria. Servicio Cántabro de Salud. Programa de cribado neonatal de la fibrosis quística en Cantabria 2011 [Internet]. Santander: Servicio Cántabro de Salud. Dirección de Salud Pública; 2011. [Consultado 22 Sept 2020]. Disponible en: <http://www.saludcantabria.es/uploads/pdf/profesionales/Programa%20De%20Cribado%20Neonatal%20de%20la%20Fibrosisi%20Quistica%20en%20Cantabria%20.pdf>
136. Farrell PM, Kosorok MR, Laxova A, et al for the Wisconsin Cystic Fibrosis Neonatal Screening Study Group. Nutritional benefits of neonatal screening for cystic fibrosis. *N Engl J Med*. 1997; 337: 963–69.
137. Waters DL, Wilcken B, Irwing L, et al. Clinical outcomes of newborn screening for cystic fibrosis. *Arch Dis Child*. 1999; 80: F1–7.
138. Farrell PM, Kosorok MR, Rock MJ, et al. Early diagnosis of cystic fibrosis through neonatal screening prevents severe malnutrition and improves long-term growth. Wisconsin Cystic Fibrosis Neonatal Screening Study Group. *Pediatrics* 2001; 107: 1–13.
139. Mastella G, Zanolla L, Castellani C, et al. Neonatal screening for cystic fibrosis: long-term clinical balance. *Pancreatology*. 2001; 1: 531–37.
140. Siret D, Bretaudeau G, Branger B, et al. Comparing the clinical evolution of cystic fibrosis screened neonatally to that of cystic fibrosis diagnosed from clinical symptoms: a 10-year retrospective study in a French region Brittany. *Pediatr Pulmonol*. 2003; 35: 342–49.
141. Farrell PM, Li Z, Kosorok MR, et al. Bronchopulmonary disease in children with cystic fibrosis after early or delayed diagnosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003; 168:1100-8.
142. AEP, Moro M, Málaga S, López LM. Cruz. Tratado de pediatría. 11ª edición. España: Editorial Médica Panamericana; 2014 p. 1359.

143. McIlwaine MP, Lee Son NM, Richmond ML. Physiotherapy and cystic fibrosis: what is the evidence base? *Curr Opin Pulm Med*. 2014; 20:613-617.
144. Smyth AR, Bell S, Bojcin S, et al. European Cystic Fibrosis Society Standards of Care: Best Practice Guidelines. *J Cyst Fibros*. 2014; 13:S23-S42.
145. Pérez Ruiz E, Cano Aguilera P. Estrategias terapéuticas antimicrobianas. En: Salcedo Posadas A, Gartner S, Girón Moreno RM, García Novo MD, editores. *Tratado de Fibrosis Quística*. 1ª ed. Madrid: Justim S.L; 2012. p.255-264.
146. Cystic Fibrosis Trust. Antibiotic treatment for Cystic Fibrosis. Report of the UK Cystic Fibrosis Trust Antibiotic Working Group. 3ª ed. London: Cystic Fibrosis Trust; 2009.
147. Lyczak JB, Cannon CL, Pier GB. Lung infection associated with cystic fibrosis. *Clin Microbiol Revs*. 2002; 15:194-222.
148. Gibson RL, Burns JL, Ramsey BW. Pathophysiology and management of pulmonary infections in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003; 15:918-951.
149. Lama More RA, Moráis López A. Fisiopatología de la malnutrición. En: Salcedo Posadas A, Gartner S, Girón Moreno RM, García Novo MD, editores. *Tratado de Fibrosis Quística*. 1ª ed. Madrid: Justim S.L; 2012. p.351-360.
150. González Jiménez D, Bousoño García C, Díaz Martín J, et al. Suplementación con vitaminas liposolubles en pacientes con fibrosis quística: ¿es suficiente con Aquadek's?. *Nutr Hosp*. 2015; 34:625-632.
151. Boyle MP, De Boeck K. A new era in the treatment of cystic fibrosis: correction of the underlying CFTR defect. *Lancet Respir Med*. 2013; 1(2):158-63.
152. Ramsey BW, Davies J, McElvaney NG, et al. A CFTR potentiator in patients with cystic fibrosis and the G551D mutation. *N Engl J Med*. 2011; 365(18):1663-72.
153. Figura procedente de la Asociación Fibrosis Quística del País Vasco. Disponible en: <https://www.fqeuskadi.org/wp-content/uploads/2018/06/Correctores-y-potenciadores-fq.jpg> [Consultado en 27/10/2020].
154. Kapoor, Harit & Koolwal, Astha & Singh, Ankur. (2014). Ivacaftor: A Novel Mutation Modulating Drug. *Journal of clinical and diagnostic research*. 2014; 8(11):SE01-5.

155. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe de Posicionamiento Terapéutico de ivacaftor (Kalydeco®). [Internet]. Madrid: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios; 31 de mayo de 2016. [Consultado 22 Sept 2020]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-ivacaftor-Kalydeco-Fibrosis-quistica.pdf?x17133>
156. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica Kalydeco®. [Internet]. Madrid: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios; 23 de julio de 2012. [Consultado 22 Sept 2020]. Disponible en: http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/112782001/FT_112782001.pdf
157. F. Accurso, S. Rowe, J. Clancey, et al. Effect of VX-770 in persons with cystic fibrosis and the G551D CFTR mutation. *N Engl J Med*. 2011; 363:1991–2003.
158. B. Ramsey, J. Davies, J. McElvaney, et al. A CFTR potentiator in patients with cystic fibrosis and the G551D mutation. *N Engl J Med*. 2011; 365:1663–1672.
159. Kuk K, Taylor-Cousar JL. Lumacaftor and ivacaftor in the management of patients with cystic fibrosis: current evidence and future prospects. *Ther Adv Respir Dis*. 2015; 9(6):313-26.
160. Wainwright CE, Elborn JS, Ramsey BW, TRAFFIC Study Group, TRANSPORT Study Group, et al. Lumacaftor with ivacaftor in CF patients homozygous for Phe508del CFTR. *N Engl J Med*. 2015; 373(3): 220–231.
161. Agencia Europea de Medicamentos. Ficha Técnica autorizada de Orkambi® [Internet]. Ámsterdam: Agencia Europea de Medicamentos; 01 de diciembre de 2015. [Consultado 22 Sept 2020]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003954/human_med_001935.jsp&mid=WC0b01ac058001d124
162. Agencia Europea del Medicamento. Informe público de evaluación (EPAR) de Orkambi®. [Internet]. Ámsterdam: Agencia Europea de Medicamentos; 24 de septiembre de 2015. [Consultado 22 Sept 2020]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Public_assessment_report/human/003954/WC500197613.pdf

163. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica Simkevi®. [Internet]. Madrid: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios; 31 de octubre de 2018. [Consultado 22 Sept 2020]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/1181306001/FT_1181306001.pdf
164. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe de Posicionamiento Terapéutico de tezacaftor/ivacaftor (Symkevi®) en el tratamiento de fibrosis quística IPT, 64/2019. [Internet]. Madrid: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios; 22 de noviembre de 2019. [Consultado 22 Sept 2020]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-tezacaftor-ivacaftor-Symkevi.pdf?x17133>
165. Agencia Europea del Medicamento. Autorización de la Comisión Europea de Kaftrio®. [Internet]. Ámsterdam: Agencia Europea de Medicamentos; 21 de agosto de 2020. [Consultado 22 Sept 2020]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/kaftrio>
166. Proesmans M, Cuppens H, Vincent M, Palem A, De Boeck K, Dierickx k, et al. Is Neonatale Screening of Mucoviscidose aangewezen in Belgie?: Federal Kenniscentrum voor de Genondheidzorg; 2010. Informe No.: KCE reports 132A.
167. Kreindler J. Cystic fibrosis: Exploting its genetics basis in the hunt for new therapies. *Pharmacol Ther.* 2010; 125(2):219-29.
168. Spoonhower KA, Davis PB. Epidemiology of Cystic Fibrosis. *Clinics in Chest Medicine.* 2016; 37(1):1-8.
169. Cystic Fibrosis Foundation. Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry 2013 Annual Data Report. Bethesda (MD): 2014.
170. Boucher RC. Enfermedades del aparato respiratorio. Fibrosis quística. En: Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, et al., eds. *Harrison Principios de Medicina Interna*. 17a ed. México: McGraw-Hill Education; 2008. p. 253.
171. Neglia J, Fitz Simmons S, Maisonneuve P, et al. The risk of cancer among patients with CF *N Engl J Med.* 1995; 332:494–499.

172. Meyer K, Francois M, Thomas H, et al. Colon cancer in lung transplant recipients with CF: increased risk and results of screening. *J Cyst Fibros.* 2011; 10: 366–369.
173. Raña-Díez P, Colón C, Alonso-Fernández JR, et al. MALDI-TOF mass spectrometry-based assay for CFTR gene mutation analysis in cystic fibrosis newborn screening programs. *J Cyst Fibros.* 2009; 8:S3.
174. DECISIÓN No 1295/1999/CE DEL PARLAMENTO EUROPEO Y DEL CONSEJO de 29 de abril de 1999 por la que se aprueba un programa de acción comunitaria sobre las enfermedades poco comunes en el marco de la acción en el ámbito de la salud pública (1999-2003). [Internet] Diario Oficial de las Comunidades Europeas de 22 de junio de 1999. L 155.
175. De Boeck K. Cystic fibrosis in the year 2020: A disease with a new face. *Acta Paediatrica.* 2020; 109(5):893-899.
176. Farrell PM. The prevalence of cystic fibrosis in the European Union. *Journal of Cystic Fibrosis.* 2008; 7:450–453.
177. ECFSPR Annual Report 2010, Zolin A, McKone EF, van Rens J et al., 2014.
178. Cortell I, Figuerola Mulet J. Otras patologías. En: Salcedo Posadas A, Gartner S, Girón Moreno RM, García Novo MD, editores. *Tratado de Fibrosis Quística.* 1ª ed. Madrid: Justim S.L; 2012. p.433-437.
179. Orozco L, Chávez M, Saldaña Y, et al. Fibrosis Quística: la frontera del conocimiento molecular y sus aplicaciones clínicas. *Rev Invest Clin.* 2006; 58:139-152.
180. Donaldson S, Boucher R. Fisiopatología de la fibrosis quística. *Ann Nestlé (Spa).* 2006; 64:101-109.
181. Ballester Y, Hernández MI, Rojo P, et al. Hiponatremic dehydration as a presentation of cystic fibrosis. *Pediatr Emerg Care.* 2006; 22:725-727.
182. Param T, Aldunate T. Alcalosis metabólica en fibrosis quística de páncreas. *Rev Chil Pediatr.* 1988; 59:322-325.
183. Görçe S, Süoglu OD, Celtik C, et al. Cystic fibrosis and hyponatremia. *Pediatr Emerg Care.* 2007; 23:760.

184. Mehta G, Macek M, Mehta A, European Registry Working Group. Cystic fibrosis across Europe: EuroCareCF analysis of demographic data from 35 countries. *J Cyst Fibros*. 2010; 9:S5-21.
185. Alonso MJ, Heine-Suñer D, Calvo M, et al. Spectrum of mutations in the CFTR gene in cystic fibrosis patients of Spanish ancestry. *Ann Hum Genet*. 2007;71(Pt 2):194-201.
186. De Vries HG, Collée JM, De Walle HE, et al. Prevalence of delta F508 cystic fibrosis carriers in The Netherlands: logistic regression on sex, age, region of residence and number of offspring. *Hum Genet*. 1997; 99:74–79.
187. Collée JM, De Vries HG, Scheffer H, et al. Relative frequencies of cystic fibrosis mutations in The Netherlands as an illustration of significant regional variation in a small country. *Hum Genet*. 1998; 102:587–590.
188. Tümmler B, Storrs T, Dziadek V, et al. Geographic distribution and origin of CFTR mutations in Germany. *Hum Genet*. 1996; 97(6):727-731.
189. Rosa J, Gaspar-Silva P, Pacheco P, et al. A comprehensive overview of the cystic fibrosis on the island of São Miguel (Azores, Portugal). *BMC Pediatr*. 2020; 20(1):2.
190. Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry. 2018 Annual Data Report. Bethesda, Maryland.
191. Stephenson AL, Sykes J, Stanojevic S, et al. Survival Comparison of Patients with Cystic Fibrosis in Canada and the United States: A Population-Based Cohort Study. *Ann Intern Med*. 2017; 166(8):537.
192. Ashavaid TF, Raghavan R, Dhairyawan, et al. Cystic fibrosis in India: A systematic review. *J Assoc Physicians India*. 2012; 60:39-41.
193. Ashavaid TF, Dherai AJ, Kondkar AA, et al. Molecular Diagnosis of Cystic Fibrosis in Indian Patients - A Preliminary Report. *J Assoc Physicians India*. 2003; 51:345-8.
194. Kabra M, Gosh M, Kabra SK, et al. Δ F508 molecular mutation in Indian children with cystic fibrosis. *Indian J Med Res*. 1996; 104:355-358.
195. Indika NLR, Vidanapathirana DM, Dilanthi HW, et al. Phenotypic spectrum and genetic heterogeneity of cystic fibrosis in Sri Lanka. *BMC Med Genet*. 2019; 20(1):89.

196. Macek M, Mackova A, Hamosh A, et al. Identification of Common Cystic Fibrosis Mutations in African- Americans with Cystic Fibrosis Increases the Detection Rate to 75%. *Am J Hum Genet.* 1997; 6.
197. Casals, T., Nunes, V., Palacio, A. et al. Cystic fibrosis in Spain: high frequency of mutation G542X in the Mediterranean coastal area. *Hum Genet.* 1993; 91: 66–70.
198. Fernández-Lorenzo AE, Moreno-Álvarez A, Colon-Mejeras C, et al. V232D mutation in patients with cystic fibrosis: Not so rare, not so mild. *Medicine (Baltimore).* 2018; 97(28):e11397.
199. Rentería F, Segal E. Íleo meconial como manifestación inicial de la Fibrosis Quística. *Arch Argent Pediatr.* 2001; 99:562-564.
200. Dupuis A, Keenan K, Ooi CY, et al. Prevalence of meconium ileus marks the severity of mutations of the Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CFTR) gene. *Genet Med.* 2016; 18(4):333-40.
201. Guarner L. Fisiopatología, diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia pancreática exocrina en el paciente con fibrosis quística. *Gastroenterol Hepatol.* 2005; 28(2):29-32.
202. Fieker A, Philpott J, Armand M. Enzyme replacement therapy for pancreatic insufficiency: present and future. *Clin Exp Gastroenterol.* 2011; 4:55-73.
203. Dodge JA, Turck D. Cystic fibrosis: nutritional consequences and management. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2006; 20(3):531-46.
204. Sojo Aguirre A, Martínez Ezquerro N, Bousoño García C, et al. Pancreatitis en la fibrosis quística: correlación con el genotipo y estado pancreático. *An Pediatr.* 2011; 75(6):401-8.
205. Durno C, Corey M, Zielenski J, et al. Genotype and phenotype correlations in patients with cystic fibrosis and pancreatitis. *Gastroenterology.* 2002; 123(6):1857-64.
206. Bousoño García C. Dolor abdominal y pancreatitis en la FQ. En: Solé A, Salcedo A editores. *Manual de Urgencias Médicas en Fibrosis Quística* [Internet]. Valencia: Federación Española de Fibrosis Quística; 2013. p. 75-85.
207. Lai HC, Corey M, FitzSimmons, et al. Comparison of growth status of patients with cystic fibrosis between The United States and Canada. *Am J Clin Nutr.* 1999; 69: 531-8.

208. Corey M, McLaughlin FJ, Williams M, et al. A comparison of the survival, growth and pulmonary function in patients with cystic fibrosis in Boston and Toronto. *Journal of Clinical Epidemiology*. 1988; 41(6):583–91.
209. Stallings V, Stark L, Robinson K, et al. Evidence-based practice recommendations for nutrition related management of children and adults with cystic fibrosis and pancreatic insufficiency: results of a systematic review. *J Am Diet Assoc*. 2008; 108(5):832-9.
210. Ionescu A, Mickleborough T, Bolton C, et al. The systemic inflammatory response to exercise in adults with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2006; 5:105-112. 168.
211. Thomson MA, Quirk P, Swanson CE, et al. Nutritional growth retardation is associated with defective lung growth in cystic fibrosis: a preventable determinant of progressive pulmonary dysfunction. *Nutrition*. 1995; 11:350-354.
212. Brennan M-L, Schrijver I. Cystic Fibrosis. A Review of Associated Phenotypes, Use of Molecular Diagnostic Approaches, Genetic Characteristics, Progress and Dilemmas. *J Mol Diagn*. 2016; 18(1):3-14.
213. González Jiménez D. Estado nutricional y vitamínico y su relación con la función pulmonar en pacientes con fibrosis quística [Tesis doctoral]. Oviedo. Universidad de Oviedo. Facultad de Medicina. 2013.
214. Bell SC, Shepherd RW. Optimising nutrition in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2002; 1(2):47–50.
215. Bines J, Truby H, Armstrong D, et al. Vitamin A and E deficiency and lung disease in infants with cystic fibrosis. *J Paediatr Child Health*. 2005; 41(12):663-8.
216. Sinaasappel M, Stern M, Littlewood J, et al. Nutrition in patients with cystic fibrosis: a European Consensus. *J Cyst Fibros*. 2002; 1(2):51–75.
217. Martínez Zazo A, Pedrón Giner C. Tratamiento dietético. En: Salcedo Posadas A, Gartner S, Girón Moreno RM, García Novo MD, editores. *Tratado de Fibrosis Quística*. 1ª ed. Madrid: Justim S.L; 2012. p.361-372.
218. Borowitz D, Baker RD, Stallings V. Consensus report on nutrition for pediatric patients with cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2002; 35(3): 246-59.
219. Rovner AJ, Stallings VA, Schall JJ, et al. Vitamin D insufficiency in children, adolescents, and young adults with cystic fibrosis despite routine oral supplementation. *Am J Clin Nutr*. 2007; 86:1694-1699.

220. Green D, Carson K, Leonard A, et al. Current Treatment Recommendations for Correcting Vitamin D Deficiency in Pediatric Patients with Cystic Fibrosis Are Inadequate. *J Pediatr*. 2008; 153:554-559.
221. Lark RK, Lester GE, Ontjes DA, et al. Diminished and erratic absorption of ergocalciferol in adult cystic fibrosis patients. *Am J Clin Nutr*. 2001; 73:602-606.
222. Maqbool A, Stallings VA. Update on fat soluble vitamins in cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med*. 2008; 14:574-81.
223. Hall WB, Parks AA, Aris RM. Vitamin D deficiency in cystic fibrosis. *Int J Endocrinol*. 2010; 218691.
224. Cooke NE, Haddad JG. Vitamin D binding protein (Gc-globulin). *Endocr Rev*. 1989; 10:294-307.
225. Holick MF. Vitamin D: the underappreciated D-lightful hormone that is important for skeletal and cellular health. *Curr Opin Endocrinol Diabetes*. 2002; 9: 87-98.
226. Matel JL, Milla CE. Nutrition in cystic fibrosis. *Semin Respir Crit Care Med*. 2009; 30(5):579-86.
227. Ferguson JH, Chang AB. Vitamin D supplementation for cystic fibrosis. *Cochrane database Syst Rev*. 2009; (4):cd007298.
228. García Peris M, Kninckx C. El ácido ursodesoxicólico y su aplicación en la enfermedad hepática asociada a la fibrosis quística. *Acta Pediatr Esp*. 2009; 67:315-318.
229. Rivera – Spoljaric K, Faro A. Fibrosis quística: ¿cuándo referir a un niño para trasplante pulmonar? *Neumol Ped*. 2007; 2:84-89.
230. Roman A, Ussetti P, Zurbano F, et al. Normativa para la selección de pacientes candidatos a trasplante pulmonar. *Arch Bronconeumol*. 2011; 47:303-309.
231. Solé A, Ussetti P. Trasplante pulmonar. En: Salcedo Posadas A, Gartner S, Girón Moreno RM, García Novo MD, editores. *Tratado de Fibrosis Quística*. 1ª ed. Madrid: Justim S.L; 2012. p.303-316.
232. Organización Nacional de Trasplantes. Registro Español de Trasplante Pulmonar. Resultados 2001-2016. [Internet]. Madrid: Organización Nacional de Trasplantes. [Consultado 22 Sept 2020]. Disponible en: <http://www.ont.es/infesp/Registros/MEMORIA%20ANUAL%20RETP%202001-2016.pdf>

233. Christie J, Edwards LB, Kucheryavaya AY, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-seventh official adult lung and heart-lung transplant report 2010. *J Heart Lung Transplant*. 2010; 29:1104-1118.
234. Salleras L, Dominguez A, Fores MD. Los métodos de medicina clínica preventiva (y III). Cribados. *Med Clin (Barc)*. 1994; 102(S1):26-34.
235. Gartner S, Cobos N. Cribado neonatal. En: Salcedo Posadas A, Gartner S, Girón Moreno RM, García Novo MD, editores. *Tratado de Fibrosis Quística*. 1ª ed. Madrid: Justim S.L; 2012. p.125-136.
236. Sims EJ, McCormick J, Mehta G, et al. UK CF database Steering committee. Newborn screening for cystic fibrosis is associated with reduced treatment intensity. *J Pediatr*. 2005; 147(3):306-11.
237. Sims EJ, Clark A, McCormick J, et al. United Kingdom cystic Fibrosis database Steering committee. Cystic fibrosis diagnosed after 2 months of age leads to worse outcomes and requires more therapy. *Pediatrics*. 2007; 119(1):19-28.
238. Lai HJ, Cheng Y, Farrell PM. The survival advantage of patients with cystic fibrosis diagnosed through neonatal screening: evidence from the United States cystic Fibrosis Foundation registry data. *J Pediatr*. 2005; 147(3 Suppl):S57-63.
239. Dijk FN, McKay K, Barzi F, et al. Improved survival in cystic fibrosis patients diagnosed by newborn screening compared to a historical cohort from the same centre. *Arch Dis Child*. 2011; 96(12):1118-23.
240. Southern KW, Mérelle MME, Dankert-Roelse JE, et al. Newborn screening for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2009, Issue 1. Art. No.: CD001402.
241. Siret D, Branger B, Storni V, et al. Le dépistage néonatal systématique améliore-t-il le pronostic de la mucoviscidose? Étude comparative de deux cohortes en Bretagne et en Loire-Atlantique avec un recul de dix ans. *Arch Pediatr*. 2000; 7(11):1154-62.
242. Chatfield S, Owen G, Ryley HC, et al. Neonatal screening for cystic fibrosis in Wales and the West Midlands: clinical assessment after five years of screening. *Arch Dis Child*. 1991; 66(1 Spec No):29-33.
243. Dankert JE, te Meerman GJ. Long term prognosis of patients with cystic fibrosis in relation to early detection by neonatal screening and treatment in a cystic fibrosis centre. *Thorax*. 1995; 50:712-718.

244. Sands D, Zybert K, Mierzejewska E, et al. Diagnosing cystic fibrosis in newborn in newborn screening in Poland – 15 years of experience. *Dev Period Med.* 2015; XIX,1:16-24.
245. Oliva C, Velasco V, Aguilar AJ, et al. Cribado neonatal de Fibrosis Quística en la Comunidad Autónoma de Canarias 2009- 2012. *Can Pediatr.* 2013; 37:64-72.
246. Shoff SM, Tluczek A, Laxova A, et al. Nutritional status is associated with health-related quality of life in children with cystic fibrosis aged 9–19years. *J Cyst Fibros.* 2013; 12(6):746-53.
247. Sproul A, Huang N. Growth patterns in children with cystic fibrosis. *J Pediatr.* 1964; 65(5):664-676.
248. Diab Cáceres L, Girón Moreno RM, García Castillo E, et al. Effect of Sex Differences on Computed Tomography Findings in Adults With Cystic Fibrosis: A Multicenter Study. *Arch Bronconeumol.* 2020; S0300-2896(20)30015-6.
249. Sweezey NB, Ratjen F. The cystic fibrosis gender gap: Potential roles of estrogen: Cystic Fibrosis Gender Gap and Estrogen. *Pediatr Pulmonol.* 2014; 49(4):309-17.
250. Vidailiac C, Yong VFL, Jaggi TK, et al. Gender differences in bronchiectasis: a real issue? *Breathe.* 2018; 14(2):108-21.
251. Harness-Brumley CL, Elliott AC, Rosenbluth DB, et al. Gender Differences in Outcomes of Patients with Cystic Fibrosis. *J Womens Health (Larchmt).* 2014; 23(12):1012-20.
252. Collins CE, O'Loughlin EV, Henry R. Discrepancies between males and females with cystic fibrosis in dietary intake and pancreatic enzyme use. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1998; 26(3):258-62.
253. Viviani L, Bossi A, Assael BM. Absence of a gender gap in survival. An analysis of the Italian registry for cystic fibrosis in the paediatric age. *J Cyst Fibros.* 2011; (10): 313–317.
254. Chotirmall SH, Smith SG, Gunaratnam C, et al. Effect of Estrogen on Pseudomonas Mucoidy and Exacerbations in Cystic Fibrosis. *N Engl J Med.* 2012; 366(21):1978-86.
255. Johannesson M, Ludviksdottir D, Janson C. Lung function changes in relation to menstrual cycle in females with cystic fibrosis. *Respiratory Medicine.* 2000; (94): 1043–1046.

256. Gartner S, Salcedo Posadas A, García Hernández G. Enfermedad respiratoria en la fibrosis quística. *Protocolos diagnósticos y terapéuticos en neumología pediátrica*. 2017; 1:299-319.
257. Carboneros JF, Valenzuela F, del Castillo O. Fibrosis quística del adulto. [Internet]. Sevilla: Asociación de Neumología y Cirugía Torácica del Sur. [Consultado 22 de septiembre de 2020]. Disponible en: <https://www.neumosur.net/files/EB03-45%20FQ.pdf>
258. Stephenson A, Hux J, Tullis E, et al. Higher risk of hospitalization among females with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2011; 10:93–99.
259. Hodson ME, Simmonds NJ, Warwick WJ, et al. An international/multicentre report on patients with cystic fibrosis (CF) over the age of 40 years. *J Cyst Fibros*. 2008; 7:537–542.
260. Verma N, Bush A, Buchdahl R. Is There Still a Gender Gap in Cystic Fibrosis? *Chest*. 2005; 128(4):2824-34.
261. Rosenfeld M, Davis R, FitzSimmons S, et al. Gender Gap in Cystic Fibrosis Mortality. *Am J Epidemiol*. 1997; 145(9):794-803.
262. McIntyre K. Gender and survival in cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med*. 2013; 19(6):692-7.
263. Lai HJ, Cheng Y, Cho H, et al. Association between initial disease presentation, lung disease outcomes, and survival in patients with cystic fibrosis. *Am J Epidemiol*. 2004; 159:537–546.
264. O'Connor GT, Quinton HB, Kahn R, et al. Case-mix adjustment for evaluation of mortality in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 2002; 33:99–105.
265. Moran A, Dunitz J, Nathan B, et al. Cystic Fibrosis–Related Diabetes: Current Trends in Prevalence, Incidence, and Mortality. *Diabetes Care*. 2009; 32(9):1626-31.
266. Courtney JM, Bradley J, Mccaughan J, et al. Predictors of mortality in adults with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 2007; 42(6):525-32.
267. Vahedi L, Jabarpoor-Bonyadi M, Ghofazadeh M, et al. Association Between Outcomes and Demographic Factors in an Azeri Turkish Population With Cystic Fibrosis: A Cross-Sectional Study in Iran From 2001 Through 2014. *Iran Red Crescent Med J*. 2016; 18(4).

268. Milla CE, Billings J, Moran A. Diabetes Is Associated With Dramatically Decreased Survival in Female but Not Male Subjects With Cystic Fibrosis. *Diabetes Care*. 2005; 28(9):2141-4.
269. Nick JA, Chacon CS, Brayshaw SJ, et al. Effects of gender and age at diagnosis on disease progression in long-term survivors of cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010; 182:614–626.
270. Girón RM, San Juan D, Al Nakeeb Z, et al. Fibrosis quística del adulto: rasgos diferenciales con la enfermedad pediátrica. *Pneuma*. 2005; 1(3).
271. Fogarty AW, Britton J, Clayton A, et al. Are measures of body habitus associated with mortality in cystic fibrosis? *Chest*. 2012; 142:712–717.
272. MacKenzie T, Gifford AH, Sabadosa KA, et al. Longevity of patients with cystic fibrosis in 2000 to 2010 and beyond: survival analysis of the Cystic Fibrosis Foundation patient registry. *Ann Intern Med*. 2014; 161(4):233-241.
273. Dodge JA, Lewis PA, Stanton M, et al. Cystic fibrosis mortality and survival in the UK: 1947-2003. *European Respiratory Journal*. 2007; 29(3):522-6.
274. Demko CA, Byard PJ, Davis PB. Gender differences in cystic fibrosis: *Pseudomonas aeruginosa* infection. *J Clin Epidemiol*. 1995; 48(8):1041-9.
275. Alicandro G, Frova L, Di Fraia G, et al. Cystic fibrosis mortality trend in Italy from 1970 to 2011. *J Cyst Fibros*. 2015; 14:267–274.
276. Corriveau S, Sykes J, Stephenson AL. Cystic fibrosis survival: the changing epidemiology. *Curr Opin Pulm Med*. 2018, 24:574–578.
277. Villaverde-Hueso A, Sánchez-Díaz G, Molina-Cabrero FJ, et al. Mortality Due to Cystic Fibrosis over a 36-Year Period in Spain: Time Trends and Geographic Variations. *Int J Environ Res Public Health*. 2019; 16(1):119.
278. Olesen HV, Pressler T, Hjelte L, et al. Gender differences in the Scandinavian cystic fibrosis population. *Pediatr Pulmonol*. 2010; 45(10):959-65.
279. Melo J, Fernández P. Fibrosis Quística en el adulto. *Rev Med Clin Condes*. 2015; 26(3) 276-284.
280. Legroux-Gerot I, Leroy S, Prudhomme C, et al. Bone loss in adults with cystic fibrosis: prevalence, associated factors, and usefulness of biological markers. *Joint Bone Spine*. 2012; 79(1):73–7.
281. Uc A, Fishman DS. Pancreatic Disorders. *Pediatr Clin North*. 2017; 64(3):685-706.

282. Li L, Somerset S. Digestive system dysfunction in cystic fibrosis: challenges for nutrition therapy. *Dig Liver Dis*. 2014; 46(10):865-74.
283. Turck D, Braegger CP, Colombo C, et al. ESPEN-ESPGHAN-ECFS guidelines on nutrition care for infants, children, and adults with cystic fibrosis. *Clin Nutr*. 2016; 35(3):557-77.
284. Brownell JN, Bashaw H, Stallings VA. Growth and Nutrition in Cystic Fibrosis. *Semin Respir Crit Care Med*. 2019; 40(6):775-791.
285. Altman K, McDonald CM, Michel SH, et al. Nutrition in cystic fibrosis: From the past to the present and into the future. *Pediatr Pulmonol*. 2019; 54 Suppl 3:S56-S73.
286. Kraemer R, Rüdeberg A, Hadorn B, et al. Relative underweight in cystic fibrosis and its prognostic value. *Acta Paediatr Scand*. 1978; 67(01):33–37.
287. Shepherd R, Cooksley WGE, Cooke WD. Improved growth and clinical, nutritional, and respiratory changes in response to nutritional therapy in cystic fibrosis. *J Pediatr*. 1980; 97(03): 351–357.
288. Richardson I, Nyulasi I, Cameron K, et al. Nutritional status of an adult cystic fibrosis population. *Nutrition* 2000; 16 (04):255–259.
289. Beker LT, Russek-Cohen E, Fink RJ. Stature as a prognostic factor in cystic fibrosis survival. *J Am Diet Assoc*. 2001; 101(04):438–442.
290. Navarro J, Rainisio M, Harms HK, et al. Factors associated with poor pulmonary function: cross-sectional analysis of data from the ERCF. European Epidemiologic Registry of Cystic Fibrosis. *Eur Respir J* 2001; 18(02):298–305.
291. Chaves CR, Britto JA, Oliveira CQ, et al. Association between nutritional status measurements and pulmonary function in children and adolescents with cystic fibrosis. *J Bras Pneumol*. 2009; 35(05):409–414.
292. Lai HJ, Shoff SM, Farrell PM, Wisconsin Cystic Fibrosis Neonatal Screening Group. Recovery of birth weight z score within 2 years of diagnosis is positively associated with pulmonary status at 6 years of age in children with cystic fibrosis. *Pediatrics*. 2009; 123(2):714-722.
293. Chen WL, Wang CC, Wu LW, et al. Relationship between lung function and metabolic syndrome. *PLoS One* 2014; 9;9:e108989.
294. González-Jiménez D, Muñoz-Codoceo R, Garriga-García M, et al. Excess weight in patients with cystic fibrosis: is it always beneficial? *Nutr Hosp*. 2017; 34(3):578-583.

295. Dhochak N, Jat KR, Sankar J, et al. Predictors of Malnutrition in Children with Cystic Fibrosis. *Indian Pediatr.* 2019; 56(10):825-30.
296. Steinkamp G, Wiedemann B. Relationship between nutritional status and lung function in cystic fibrosis: Cross sectional and longitudinal analyses from the German CF quality assurance (CFQA) project. *Thorax.* 2002; 57(7):596-601.
297. Mahadeva R, Webb K, Westerbeek RC, et al. Clinical outcome in relation to care in centres specialising in cystic fibrosis: cross sectional study. *Br Med J.* 1998; 316: 1771–1775.
298. Augarten A, Ben Tov A, Madgar I, et al. The changing face of the exocrine pancreas in cystic fibrosis: the correlation between pancreatic status, pancreatitis and cystic fibrosis genotype. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2008; 20(03):164–168.
299. Johansen HK, Nir M, Hoiby N, et al. Severity of cystic fibrosis in patients homozygous and heterozygous for delta F508 mutation. *Lancet.* 1991; 337:631–4.
300. Burke W, Aitken ML, Chen SH, et al. Variable severity of pulmonary disease in adults with identical cystic fibrosis mutations. *Chest.* 1992; 102:506–9.
301. Cipolli M, Castellani C, Wilcken B, et al. Pancreatic phenotype in infants with cystic fibrosis identified by mutation screening. *Arch Dis Child.* 2007; 92:842–6.
302. Kerem E, Reisman J, Corey M, et al. Prediction of mortality in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med.* 1992; 326:1187-1191.
303. Knowles MR, Friedman KJ, Silverman LM. Genetics, diagnosis and clinical phenotype. En: Yankaskas JR, Knowles MR, editors. *Cystic Fibrosis in the adults.* Philadelphia: Lippcott-Raven; 1999. p.27-44.
304. Wilschanski M, Durie PR. Pathology of pancreatic and intestinal disorders in cystic fibrosis. *J R Soc Med.* 1998; 91(Suppl 34): 40-49.

9. ANEXOS:



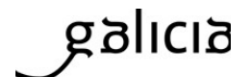


9.1 DICTAMEN DEL COMITÉ DE ÉTICA E INVESTIGACIÓN CLÍNICA DE GALICIA.



XUNTA DE GALICIA
CONSELLERÍA DE SANIDADE
Secretaría Xeral Técnica

Secretaría Técnica
Comité de Ética de Investigación de Galicia
Secretaría Xeral, Consellería de Sanidade
Edificio Administrativo San Lázaro
15703 SANTIAGO DE COMPOSTELA
Tel: 881546425. Correo-e: ceic@seegas.es

**DICTAMEN DEL COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN DE A CORUÑA - FERROL**

Natalia Cal Purriños, Secretaria del Comité de Ética de la Investigación de A Coruña-Ferrol

CERTIFICA:

Que este Comité evaluó en su reunión del día 21/01/2019 el estudio:

Título: Fibrosis Quística: Impacto del cribado neonatal en el manejo clínico y en la evolución de los pacientes gallegos

Versión: Version 1 octubre 2018

Promotor/a: Ana Moreno Álvarez

Investigador/a: Ana Moreno Álvarez, Alfonso Solar Boga, Ana Estefanía Fernández Lorenzo; Rosaura Leis Trabazo; José Ignacio García Burriel

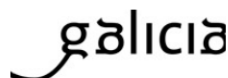
Código de Registro: 2019/020

Y que este Comité, tomando en consideración la pertinencia del estudio, el conocimiento disponible, los requisitos éticos, metodológicos y legales exigibles a los estudios de investigación con seres humanos, sus muestras o registro y los Procedimientos Normalizados de Trabajo del Comité, emite un dictamen **FAVORABLE** para la realización del citado estudio.



XUNTA DE GALICIA
CONSELLERÍA DE SANIDADE
Secretaría Xeral Técnica

Secretaría Técnica
Comité de Ética de Investigación de Galicia
Secretaría Xeral, Consellería de Sanidade
Edificio Administrativo San Lázaro
15703 SANTIAGO DE COMPOSTELA
Tel: 881546425. Correo-e: cec@sergas.es



Y HACE CONSTAR QUE:

1. El Comité Territorial de Ética de la Investigación de A Coruña-Ferrol cumple los requisitos legales vigentes

2. La composición actual del Comité Territorial de Ética de la Investigación de A Coruña-Ferrol es:

Lucía Fuster Sanjurjo (Presidenta). Farmacéutica. Especialista en Farmacia Hospitalaria. Área de Gestión Integrada Ferrol

Angel Lopez-Silvarrey Varela. (Vicepresidente). Médico especialista en Pediatría. Área de Gestión Integrada A Coruña

Natalia Cal Purriños. (Secretaria). Licenciada en Derecho. Fundación "Profesor Nóvoa Santos". A Coruña

Sonia Pértega Díaz. (Vicesecretaria). Matemática. Área de Gestión Integrada A Coruña

Juana M^a Cruz del Río. Trabajadora social. Consellería de Sanidad

Portal González Lorenzo. Médica especialista en Medicina Familiar y Comunitaria. Área de Gestión Integrada Ferrol

Begoña Graña Suárez. Médica especialista en Oncología Médica. Área de Gestión Integrada A Coruña

Carmen Mella Pérez. Médica especialista en Medicina Interna. Área de Gestión Integrada Ferrol

Alejandro Pazos Sierra. Médico. Universidad de A Coruña

Gonzalo Peña Pérez. Médico especialista en Cardiología. Hospital de San Rafael. A Coruña

Carlos Rodríguez Moreno. Médico especialista en Farmacología Clínica. Área de Gestión Integrada Santiago

José M^a Rumbo Prieto. Diplomado en Enfermería. Área de Gestión Integrada Ferrol

María Isabel Sastre Gervás. Farmacéutica Atención Primaria. Área de Gestión Integrada A Coruña

Para que conste donde proceda, y a petición de quien corresponda, en A Coruña,

La Secretaria del Comité Territorial de Ética de la Investigación de A Coruña – Ferrol,

Natalia Cal Purriños

Firmado digitalmente por: CAL
PURRIÑOS NATALIA MARIA -
79321490X
Fecha y hora: 31.01.2019 19:35:01

9.2 CONFORMIDAD DE LA DIRECCIÓN DEL CENTRO.

**CONFORMIDAD DE LA DIRECCIÓN DEL CENTRO**

D. José Manuel Vázquez Rodríguez, Coordinador de Docencia e I+D+i de la Xerencia de Xestión Integrada de A Coruña

CERTIFICA

Que conoce la propuesta realizada por los Promotores e Investigadores principales, *Dra. Ana Moreno Álvarez y Dra. Ana Estefanía Fernández Lorenzo*, del Servicio de Pediatría de la Xerencia de Xestión Integrada A Coruña, para que sea realizado en este Centro el estudio clínico titulado **"Fibrosis Quística: Impacto del Cribado Neonatal en el Manejo Clínico y en la Evolución de los Pacientes Gallegos"** versión 1, Octubre 2018.

Que acepta la realización de dicho estudio clínico en este Centro, el cual no comenzará a ejecutarse hasta que se disponga de las autorizaciones por parte de Comité/s de Ética de la Investigación correspondiente/s y, si procede, de Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios.

Lo que firma en A Coruña, a 1 de febrero de 2019.

Fdo.: D. José Manuel Vázquez Rodríguez
Coordinador de Docencia e I+D+i

**Xerencia de Xestión Integrada
A Coruña**

www.galiciasaude.es
Tel. 981 178 000
Xubias de Arriba, 84
15006 A Coruña

056618
J.C. 47



9.3 PUBLICACIONES DERIVADAS DEL ESTUDIO.

Artículo en revista científica:

- Fernández-Lorenzo AE, Moreno-Álvarez A, Colon-Mejeras C, et al. V232D mutation in patients with cystic fibrosis: Not so rare, not so mild. *Medicine (Baltimore)*. 2018; 97(28):e11397.

Comunicaciones orales en congresos:

- Fernández Lorenzo AE, Moreno Álvarez A, Solar Boga A, Colón Mejeras C, Sirvent Gómez J, Barros Angueira F, Leis Trabazo R. Fibrosis quística en un hospital terciario: impacto del cribado neonatal en el manejo clínico. XXII Congreso SEGHN. Murcia. 21-23 Mayo 2015. (Comunicación oral)
- Fernández Lorenzo AE, Moreno Álvarez A, Solar Boga A, Colón Mejeras C, Sirvent Gómez J, Barros Angueira F, Leis Trabazo R. ¿Ha modificado el cribado neonatal de la fibrosis quística el manejo y pronóstico de la enfermedad en nuestro centro? XI Congreso AECom. Pamplona. 15 Octubre 2015. (Comunicación oral)
- Fernández Lorenzo AE, Vázquez Gómez L, Moreno Álvarez A, Solar Boga A, Colón Mejeras C, Sirvent Gómez J, Barros Angueira F, Leis Trabazo R. Cystic fibrosis in children: nutrition and pulmonary function before and after newborn screening. XVII Reunión de la Sociedad Española de Nutrición y XXII Congreso de la Sociedad de Nutrición y Dietética de Galicia. Santiago de Compostela, 3-5 de noviembre 2016. (Comunicación oral y póster)
- Fernández Lorenzo AE. Beneficios del cribado neonatal en el diagnóstico y evolución de la Fibrosis Quística. V Encontro Mocidade Investigadora. Santiago de Compostela, 12-13 junio 2017. (Comunicación oral)

Póster:

- Fernández Lorenzo AE, Vázquez Gómez L, Moreno Álvarez A, Solar Boga A, Colón Mejeras C, Sirvent Gómez J, Barros Angueira F, Leis Trabazo R. Cystic fibrosis in children: nutrition and pulmonary function before and after newborn screening. XVII Reunión de la

Sociedad Española de Nutrición y XXII Congreso de la Sociedad de Nutrición y Dietética de Galicia. Santiago de Compostela, 3-5 de noviembre 2016. (Comunicación oral y póster)

- Fernández Lorenzo AE, Moreno Álvarez A, Solar Boga A, Colón Mejeras C, Sirvent Gómez J, Barros Angueira F, Leis Trabazo R. Cribado neonatal vs diagnóstico convencional en un hospital terciario de Galicia. I Jornada Internacional de Actualización del Conocimiento en Ciencias de la Salud. Granada, enero 2017. (Póster)



V232D mutation in patients with cystic fibrosis

Not so rare, not so mild

Ana E. Fernández-Lorenzo, Pharm D^{a,e,*}, Ana Moreno-Álvarez, MD, PhD^a, Cristóbal Colon-Mejeras, MD^b, Francisco Barros-Angueira, PhD^c, Alfonso Solar-Boga, MD^a, Josep Sirvent-Gómez, MD^a, María L. Couce, MD, PhD^b, Rosaura Leis, MD, PhD^d

Abstract

The frequency of some *Cystic Fibrosis (CF) Transmembrane Conductance Regulator gene (CFTR)* mutations varies between populations. Genetic testing during newborn screening (NBS) for CF can identify less common mutations with low clinical expression in childhood and previously considered mild but not fully characterized, such as the mutation p.Val232Asp (c.695T > A). The aim of this study was to describe CF patients with the V232D mutation. We identify CF children with the V232D mutation detected by NBS and compare them with CF adults with this mutation whose diagnosis was prompted by clinical symptoms in the same period. We studied clinical, biochemical, spirometric, and prognostic features in both populations. NBS program tested 276,523 children during a period of 14 years (2003–2017) and identified 54 cases of CF. Six children (11%) had the V232D mutation. Over the same period, 5 adults (age 37.6 ± 16.29 years old) with symptoms of CF and this mutation were also diagnosed. Follow-up duration was mean 10.1 years for adults and mean 6.5 years for children. In the adult group, lung function was impaired at diagnosis in all patients (Forced Expiratory Volume₁—FEV₁—67.12% ± 13.09) and worsened in children tested during evolution (FEV₁_{first}: 113%; FEV₁_{last}: 64%). Pancreatic insufficiency was present in adult group, with recurrent pancreatitis in 1 present. Although with less clinical expression in children, V232D is associated with pulmonary and pancreatic involvement during adulthood and CF cannot be considered mild. This mutation is present in 11% of all patients diagnosed with CF in our region. Its inclusion in some NBS programs should be taken into account in order to improve the prognosis of affected children.

Abbreviations: BMI = body mass index, CF = cystic fibrosis, CFTR = cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene, CFTR1 = Cystic Fibrosis Mutation Database, CFTR2 = Clinical and Functional Translation of CFTR Database, FEV₁ = forced expiratory volume at first second, IRT = immunoreactive trypsinogen, NBS = newborn screening, TM = transmembrane segment.

Keywords: CFTR, genetic testing, lung function, newborn screening, pancreatic insufficiency

1. Introduction

The cystic fibrosis (CF) transmembrane conductance regulator gene (*CFTR*; MIM no. 602421) consists of 27 exons, spanning

approximately 250 kb on 7q31.2,^[1] and encodes an anion transporter protein in the epithelium. This protein forms a chloride channel pore that plays a role in chlorine and bicarbonate transport^[2] and has secondary effects on sodium transport. Its dysfunction leads to increased salt concentration in sweat and thickened secretions in various organ systems. To date, more than 1700 mutations and polymorphisms have been identified throughout the *CFTR* gene. The list of mutations is continuously updated in the CF Mutation Database (CFTR1)^[3] and the Clinical and Functional Translation of CFTR database (CFTR2).^[4] The most common *CFTR* mutation is F508del, which accounts for approximately 75% of all *CFTR* alleles in patients with CF. Its prevalence decreases as one moves from northwest to southeast Europe.^[5] The remaining 25% of *CFTR* alleles are heterogeneous. In the CFTR1 database,^[3] missense mutations account for 42% of all alleles, frameshift mutations for 15%, splicing mutations for 12%, nonsense mutations for around 10%, inframe insertions/deletions for 2%, large insertions/deletions for 3%, promoter mutations for 0.5%, and sequence variations not predicted to be disease-causing for 15%.

The frequency and distribution of *CFTR* mutations vary among populations. Very few mutations have a worldwide frequency above 0.1%,^[5] but it is important to identify the correlation with symptoms or clinical expression.

Early detection of CF by newborn screening (NBS) enables the establishment of preventive measures and treatment before the onset of irreversible changes in the respiratory tract or other complications. NBS protocols vary across countries and the cost-effectiveness has been debated.^[6] Protocols generally combined a

Editor: Yan Li.

Funding/support: Article-processing charge was covered by FIDIS (Fundación de Investigación Sanitaria de Santiago de Compostela) (Sanitary Research Foundation of Santiago de Compostela).

The authors have no funding and conflicts of interest to disclose.

^aDepartment of Pediatrics, Hospital Teresa Herrera, Complejo Hospitalario Universitario A Coruña, A Coruña, ^bUnit of Diagnosis and Treatment of Congenital Metabolic Diseases, Service of Neonatology, Department of Pediatrics, Hospital Clínico Universitario de Santiago, CIBERER, Health Research Institute of Santiago de Compostela (IDIS), ^cUnidad de Medicina Molecular-Fundación Pública Galega de Medicina Xenómica, Hospital Clínico Universitario Santiago de Compostela, ^dUnit of Pediatrics Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, Pediatrics Department, Hospital Clínico Universitario de Santiago, ^ePediatrics Nutrition Group-IDIS, CiberObn, ^eFaculty of Medicine, University of Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, Spain.

*Correspondence: Ana E. Fernández-Lorenzo, Department of Pediatrics, Hospital Teresa Herrera, Xubias de Abaixo s/n, 15006 A Coruña, Spain (e-mail: ana.estefania.ae@gmail.com).

Copyright © 2018 the Author(s). Published by Wolters Kluwer Health, Inc. This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-Non Commercial License 4.0 (CCBY-NC), where it is permissible to download, share, remix, transform, and build upon the work provided it is properly cited. The work cannot be used commercially without permission from the journal.

Medicine (2018) 97:28(e11397)

Received: 28 February 2018 / Accepted: 13 June 2018

http://dx.doi.org/10.1097/MD.00000000000011397

first-tier strategy consisting of immunoreactive trypsinogen (IRT) testing with cutoffs at the 96th and 99.5th percentiles and a second-tier strategy consisting of a second IRT, pancreatic-associated protein testing or *CFTR* mutation analysis. *CFTR* mutation panels have also been proposed as third-tier test. Genetic testing during NBS can identify less common mutations that may have little clinical relevance in childhood but can cause lung and pancreatic problems later. The inclusion of these mutations in NBS programs could improve the prognosis of the disease in affected children.^[7,8]

The broad phenotypic spectrum of CF is not explained by obvious genotype-phenotype correlations^[5], and multiple additive effects may be responsible for *CFTR*-related disorders.^[9] However, some mutations have been considered related to mild CF, but its phenotype has not been fully described and the frequency can be high in some regions. One such example is the p.Val232Asp (c.695T>A) mutation, not included in CFTR2 database despite being listed in CFTR1 and considered so far to cause *mild* CF.

The aim of this study is to characterize the clinical, biochemical, spirometric, and prognosis features of CF patients with the V232D mutation identified by NBS or genetic testing in adulthood.

2. Methods

2.1. Study population

The study population comprised children and adults with CF carrying the V232D mutation. The children were identified by NBS and the adults were diagnosed following genetic testing prompted by clinical symptoms of CF and abnormal sweat chloride test. The period of the study was from January of 2003 to December of 2017.

The following data were evaluated at diagnosis: sex, age at diagnosis, geographic origin, family history of CF, *CFTR* mutations in the other allele, sweat chloride levels, pulmonary colonization, and lung and pancreatic function. Follow-up test included anthropometric measurements, spirometry (percent of predicted forced expiratory volume in the first second—FEV1%), and biochemical tests including measurement of fat-soluble vitamin levels. Follow-up duration was mean 10.1 years for adults and mean 6.5 years for children.

The study was approved by the local ethics committee and informed consent was obtained from all patients and/or from their parents.

2.2. Analytical and anthropometric tests

NBS for CF was performed using dried blood samples collected for routine NBS. The first tier in the protocol was IRT with a standard cutoff of 70 ng/mL (this cutoff is calculated every day according to batch results). All patients with high IRT levels confirmed in a second batch underwent *CFTR* genetic analysis.

DNA was isolated using standard protocols from blood samples obtained from all patients and their parents in the case of children. Analysis of *CFTR* mutations was performed using mass spectrometry (Sequenom Inc, San Diego, CA) following an in-house assay using the Sequenom MassARRAY iPLEX system.^[10] For carrier detection of V232D *CFTR* mutation, the exon 6a of the *CFTR* gene was amplified by polymerase chain reaction using the forward primer 5'-CTATGCATAGAGCAGTCCTG, and the reverse primer 5'-TTAGTGTGCTCAGAACCACG, with the following program: 2 minutes at 95°C, 35 cycles of 60 seconds at

94°C, 60 seconds at 55°C, 60 seconds at 72°C, and finally 7 minutes at 72°C. Sequencing reactions were run using the same primers and the Big Dye Terminator v3.1 Kit (Applied Biosystems, Foster City, CA) and the products analyzed on an ABI 3730XL capillary sequencer.

Nutritional status was assessed with the body mass index (BMI), calculated as weight (kg)/height squared (m²), and Shukla Index, calculated as (actual weight [kg]/actual height [m])/(50th percentile weight/50th percentile height) × 100 using the World Health Organization growth standards as a reference.^[11]

For the sweat chloride test, sweat was induced by pilocarpine iontophoresis and chloride concentration was measured on the Sweat Chloride Analyzer (Advanced Instruments, Inc., Norwood, MA) as previously described.^[12] Lung function was evaluated by spirometry in adults and older children according to reference procedures.^[13] Pancreatic function was investigated using the fecal pancreatic elastase enzyme-linked immunosorbent assay kit (Bioserv Diagnostics, Rostock, Germany), with normal value set at >200 µg elastase/g stool. Vitamin levels were determined by high-pressure liquid chromatography (Bio Rad, Hercules, CA). Normal values for children: vitamin D 20 to 100 ng/mL; vitamin A 0.2 to 0.49 mg/L; vitamin E 3.00 to 15.00 µg/mL. Normal values for adults: vitamin D 20 to 100 ng/mL; vitamin A 0.3 to 0.8 mg/L; vitamin E 5.00 to 18.98 µg/mL.

3. Results

A total of 276,523 newborns were included in NBS program from 2003 to 2017. During this period, 54 patients with positive genetic study were identified (Fig. 1). Six patients presented with high IRT levels and 2 *CFTR* mutations in both alleles, one of which was V232D. One patient moved to another country, so 5 patients were included in the study (Table 1). Over the same period, the V232D mutation was detected in 5 adult patients with varying clinical symptoms of CF and elevated sweat chloride levels (Table 2). All the patients were Caucasian. We divided the patients into 2 groups: adults diagnosed on the basis of typical symptoms (classic CF) and children diagnosed by NBS (asymptomatic CF at diagnosis).

3.1. Adults with clinical symptoms

The 5 adult patients with CF and the V232D mutation were diagnosed at a mean age of 37.6 ± 16.29 years old (median 33.0, range 26–66) (Table 2). CF had been suspected because of pulmonary disease in 4 cases. The fifth patient was tested because she had a sibling with CF. A family history of CF was common: 2 of the patients were siblings (patients 1 and 2) and a third had a cousin with CF (patient 5). Mutation analysis of the other allele revealed 4 different mutations. The F508del mutation was detected in just 1 patient (patient 5). Mean ± SD sweat chloride concentrations were 87 ± 21.94 mEq/L (median 81.0, range 63–110).

The 4 symptomatic patients had bronchiectasis at the time of diagnosis and were colonized by several opportunistic agents. Lung function was also impaired in the asymptomatic patient (patient 4). Mean FEV1% at diagnosis was 67.12% ± 13.09 (median 71.4, range 44–77, normal parameter for adults ≥80%). Patient 4 had undergone a left upper lobectomy for a lung abscess and patient 3 had undergone radiofrequency turbinate reduction. The patient with the worst lung function is currently being evaluated for a lung transplant (patient 3).

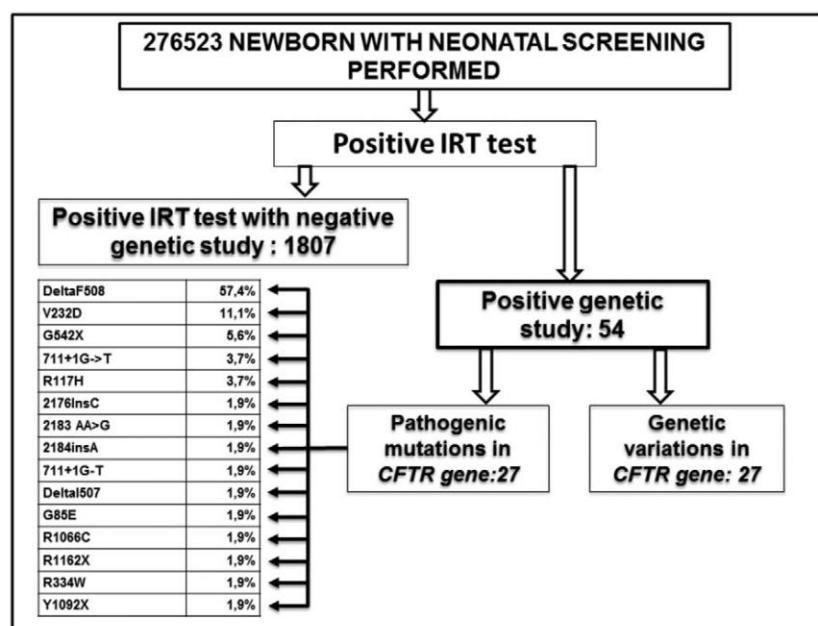


Figure 1. Cystic fibrosis mutations detected by newborn screening in Galicia, Spain (2003–2017).

Table 1

Characteristics of children diagnosed by newborn screening.

Sex	Age at diagnosis (me)	Follow-up time (y)	Mutation	IRT (mg/mL)	Sweat chloride (mEq/L)	Main colonizing agent	First FEV1%	Last FEV1%	Elastase ($\mu\text{g/g}$)	Vitamin D (ng/mL)	Vitamin A (mg/L)	Vitamin E ($\mu\text{g/mL}$)	BMI (kg/m^2) at diagnosis (Z score)	Last BMI (kg/m^2) (Z score)	SNI at diagnosis	Last SNI
1 F	6	6.7	c.1521_1523delCTT/c.695T>A	68	80		116		>500	40.5	0.35	17.0	18.4 (0.37)	15.3 (0.22)	102.6	100.2
2 F	2	5.9	c.1624G>T/c.695T>A	101	98	<i>Streptococcus pyogenes</i> + <i>Candida albicans</i>			>500	27.0	0.27	10.8	17.7 (1.22)	19.3 (1.91)	125.0	128.2
3 M	23	5.0	c.1512_1521delATC/c.695T>A	92	92		114		385	107.9	0.18	11.9	18.6 (0.51)	18.2 (0.53)	100.1	103.9
4 M	2	12.0	c.579+1G>T/c.695T>A	76	100	<i>Staphylococcus aureus</i>	113	64	>500	57.0	0.23	11.2	16.7 (0.52)	18.4 (0.48)	110.6	92.5
5 F	3	3.0	c.579+1G>T/c.695T>A	101	99				>500	40.0	0.30	10.7	14.1 (-1.99)	18.1 (1.03)	105.2	107.4

BMI = body mass index, F = female, FEV1 = forced expiratory volume at first second, IRT = immunoreactive trypsinogen, M = male, SNI = Shukla Nutritional Index (actual weight [kg]/actual height [m])/(weight P50/height P50) \times 100.

*Normal values: FEV1 \geq 80%; elastase $>200 \mu\text{g/g}$; fecal fat $<2.00 \text{ g/24 h}$; vitamin D 20–100 ng/mL; vitamin A 0.2–0.49 mg/L; vitamin E 3.00–15.00 $\mu\text{g/mL}$.

Table 2

Characteristics of adult patients.

Sex	Age at diagnosis (y)	Follow-up time (y)	Reason for genetic analyses	Mutation	Sweat chloride (mEq/L)	Main colonizing agent	First FEV1%	Last FEV1%	Elastase ($\mu\text{g/g}$)	Vitamin D (ng/mL)	Vitamin A (mg/L)	Vitamin E ($\mu\text{g/mL}$)	BMI (kg/m^2) at diagnosis (Z score)	Last BMI (kg/m^2) (Z score)	Observations
1 F	26	7.8	Respiratory	c.711+1G>T/c.695T>A	71	<i>Staphylococcus aureus</i>	71.4	78.8	500	23	0.42	13.2	19.0 (-1.02)	19.0 (-1.02)	Bronchiectasis + pancreatitis
2 F	33	6.9	Sibling with CF	c.711+1G>T/c.695T>A	81	<i>Staphylococcus aureus</i>	73.3	59.1	500	37	0.36	12.1	18.6 (-1.23)	19.6 (-0.76)	
3 F	35	22.0	Respiratory	c.1624G>T/c.695T>A	110	<i>Pseudomonas sp.</i> + <i>Streptococcus pneumoniae</i>	44.2	36.0	78	28	0.40	16.6	27.8 (-1.23)	27.4 (1.18)	Bronchiectasis + pancreatitis + radiofrequency turbinate + severe respiratory failure
4 M	66	4.3	Respiratory	c.4143G>A/c.695T>A	63	<i>Staphylococcus aureus</i>	77.0	86.0	225	9	0.45	19.3	28.2 (-1.26)	29.0 (1.39)	Bronchiectasis + left upper lobectomy
5 F	28	9.6	Respiratory	c.1521_1523delCTT/c.695T>A	110	<i>Staphylococcus aureus</i>	69.7	77.1	500	11	0.29	13.4	21.8 (0.01)	21.8 (0.01)	Bronchiectasis

BMI = body mass index, CF = cystic fibrosis, F = female, FEV1 = forced expiratory volume at first second, M = male.

*Normal values: FEV1 \geq 80%; elastase $>200 \mu\text{g/g}$; fecal fat $<7.00 \text{ g/24 h}$; vitamin D 20–100 ng/mL; vitamin A 0.3–0.8 mg/L; vitamin E 5.00–18.98 $\mu\text{g/mL}$.

Two patients (4 and 5) had positive fecal fat values, and recurrent pancreatitis was present in 1 patient despite pancreatic insufficiency (elastase level $<200 \mu\text{g/g}$ stool). All patients had adequate vitamin E levels (mean $14.9 \pm 2.6 \mu\text{g/mL}$, median 13.4, range 12.1–19.3); and variable vitamin D (mean $21.6 \pm 10.5 \text{ ng/mL}$, median 23, range 9–37) and vitamin A levels (mean $0.38 \pm 0.06 \text{ mg/L}$, median 0.40, range 0.29–0.45). There was no evidence of malnutrition. The BMI Z-score was above normal in 2 patients (3 and 4) and within the normal range in other 3.

3.2. Children diagnosed by NBS

Three of the 5 children with CF detected by NBS were girls and 2 were boys. Their mean age at genetic diagnosis was 7.2 ± 8.9 months (median 3.0, range 2.0–23.0). Their mean current age is 7.1 ± 2.9 years (median 6.9, range 3.2–12.2). Two of the children were siblings (patients 4 and 5). There was no other relevant family history. IRT levels were high in all cases during NBS (mean $87.6 \pm 14.9 \text{ ng/mL}$, median 92, range 68–101). The mutation analysis of the other allele of the *CFTR* gene showed genetic variability, with detection of F508del, 711+1G-T, G542X, and I507del. All the patients had elevated sweat chloride levels (mean $93.8 \pm 8.32 \text{ mEq/L}$, median 98, range 80–100).

Because of children's age, we were only able to obtain spirometry in 3 patients. The results of FEV1 in younger children were into normal values (116% patient 1 and 114% patient 3). The older child (patient 4) showed worsening of lung function, with first FEV1 113% and last test with FEV1 64%, during a period of time of 4.2 years (normal parameter at this age $\geq 80\%$). This patient is also currently colonized by *Staphylococcus aureus*. A second patient is colonized by *Streptococcus pyogenes* and *Candida albicans* (patient 2).

All the children had normal vitamin A levels (mean $0.26 \pm 0.07 \text{ mg/L}$, median 0.27, range 0.18–0.35). Vitamin E levels were within the upper limit of normal, with a mean value of $12.3 \pm 2.6 \mu\text{g/mL}$ (median 11.2, range 10.7–17). Vitamin D levels were near 30 ng/mL in all patients (mean 54.5 ± 31.7 , median 40.5, range 27–107). Pancreatic function was normal in all children and consequently no patient had positive values of fecal fat. The current Shukla Index score is similar to that at diagnosis (106.4% vs 108.7%). Four of the patients are within normal limits and 1 has mild obesity (patient 2) (index 120% at diagnosis and 128% at present).

4. Discussion

This study analyzed clinical, biochemical, spirometric, and prognostic features of CF in a group of patients heterozygous for the V232D mutation detected by NBS or genetic testing prompted by clinical symptoms. Our findings shed light on factors that could potentially influence the inclusion of this mutation in NBS programs, such as clinical outcomes during adulthood.

NBS programs across Spain include screening for CF. In our region, NBS for CF started in 2003 and until 2017 had identified 25 cases of CF (1:11,061), 16 cases of inconclusive CF (1:17,283), and 13 cases of *CFTR*-related diseases, with a wide variability of mutations. V232D mutation was detected in 6 of 54 positive results for CF. This corresponds to 11% of all patients diagnosed with CF by NBS between 2003 and 2017. Overall, the V232D mutation is carried by 10 patients, which based on the total number of patients with CF in our region ($n=105$), corresponds to a prevalence rate of 9.5%.

According to a study published by Alonso et al^[14] in 2006 in the *CFTR* gene in patients of Spanish ancestry, this mutation presented with a frequency of 0.71% ($n=1954$). A national monograph on CF published in 2005^[15] described a prevalence of 0.51% for V232D in 780 Spanish families with CF. The frequency observed in our series suggests a higher prevalence of this mutation in northwest Spain. Familial aggregation factor (a pair of siblings in each group with exactly the same mutations) and a geographical location (all the adult patients were from 2 local areas) may of course have an important role in the observed frequency.

The V232D mutation has been previously described in the Brazilian population. In a study published in 2000, molecular analyses of 160 Brazilian CF patients with CF detected the mutation in 1 patient (0.62%), who also had the R334W mutation.^[16] This association was not detected in our series. A more recent study of 37 patients with suspected CF in Brazil reported 2 cases of CF with the V232D mutation (5.4%).^[17] Both patients had F508del in the other allele.

Regarding the frequency and clinical relevance of CF mutations, the V232D mutation has been described in more than 0.1% of *CFTR* mutations in the Spanish CF population and the Hispanic CF population in the USA.^[5] According to the Exome Aggregation Consortium (<http://exac.broadinstitute.org/>).^[18] However, this variant is only present in one of 33,364 European reference samples (1.499e–05 population frequency). Despite the scarcity of information on V232D in CF databases (it is not listed in CFTR2, for example), our findings show that this mutation must be considered a CF causing mutation and included in some NBS programs.

The V232D mutation involves a change from a neutral residue (Valine) to a polar residue (aspartic acid) that affects the fourth transmembrane segment (TM4) of the *CFTR* protein. It has been hypothesized that the aspartate residue forms a non-native hydrogen bond with Gln207 in TM3 to disrupt interactions between TM3 and TM4.^[19] However, a more recent study^[19] suggested that V232D might inhibit maturation of the protein through a mechanism of misfolding, that is, it appears that the V232D mutation introduces a hydrophilic residue into a hydrophobic pocket trapping the protein. This partially folded intermediate can be efficiently rescued with correctors.^[20]

Although V232D may be specific to certain geographic areas and population groups, it cannot be considered “mild.” All the adult patients in our series had impaired respiratory function and colonization by resistant microorganisms and such conditions cannot be considered typical of a mild mutation.^[5,6,21,22] Between 10% and 50% of patients with idiopathic bronchiectasis have a *CFTR* mutation,^[23] and in our series, CF studies were performed because of differential diagnosis of bronchiectasis in 4 of 5 adult patients.^[24,25]

Lung disease in CF becomes more evident with age, but clinical and tests data suggest that it starts in early life. Two of the adults in our series (patients 3 and 4) had “nasal problems”^[26] in childhood and the only child old enough to undergo various spirometries had impaired respiratory function before 5 years old. The detection of the V232D mutation by NBS in our population enables CF to be diagnosed before the onset of clinical manifestations and lung damage. Other studies of uncommon CF mutations^[27] that go undetected by conventional screening have shown a similar clinical pattern (nasal problems in early life, severe bronchiectasis and colonization by resistant microorganisms). Studies specifically analyzing the V232D mutation,

however, have not described the pulmonary status of patients.^[16,17]

Pancreatic involvement in CF can present in different forms, and it is more common with certain genetic patterns.^[28–30] In a study of Brazilian population,^[16] the V232D mutation was largely associated with pancreatic sufficiency, but the few other studies that have analyzed this mutation unfortunately did not describe pancreatic function. In our series, all the children had adequate pancreatic function, and one of the adults had pancreatic insufficiency. Recurrent acute pancreatitis, however, was observed in 2 adults, including the patient with pancreatic insufficiency. Acute pancreatitis has been reported in CF patients with pancreatic insufficiency,^[31] although recurrent pancreatitis is more common in CF patients with adequate function.^[32] Our results are consistent with reports in the literature that 20% of pancreatic-sufficient patients have chronic or recurrent acute pancreatitis which can progress to pancreatic insufficiency as a result of inflammatory injury.^[33] The normal pancreatic function observed in almost all the patients in our series could explain why we detected no cases of malnutrition or vitamin deficiency.

Our study has some limitations. First, we have described a series of cases from a specific geographic region. Considering, however, the high frequency of this mutation in our community and the scarce data available on the V232D mutation, our description is relevant. Second, because of the children's age, we were only able to study lung function in 3 of the 5 patients diagnosed by NBS. Nevertheless, inclusion of the V232D mutation in the NBS protocol enabled early diagnosis and treatment before the onset of clinical manifestations and worsening of lung function.

In summary, we have described a series of adult and pediatric CF patients carrying the V232D mutation in which all the adults and 1 child had lung impairment. The high prevalence of this mutation in our population and the phenotype of pulmonary disease are important considerations. Description of genetic CF patterns and phenotypes in specific geographic areas can help to improve NBS programs and early diagnosis with the prognostic repercussion that this can imply.

Author contributions

Conceptualization: Ana Estefania Fernandez Lorenzo, Ana Moreno Alvarez, Rosaura Leis.

Data curation: Ana Estefania Fernandez Lorenzo, Ana Moreno Alvarez, Cristobal Colón Mejeras, Maria Luz Couce Pico, Josep Sirvent, Rosaura Leis.

Formal analysis: Ana Estefania Fernandez Lorenzo, Ana Moreno Alvarez, Alfonso Solar Boga, Maria Luz Couce Pico, Josep Sirvent.

Funding acquisition: Ana Estefania Fernandez Lorenzo, Ana Moreno Alvarez, Alfonso Solar Boga, Francisco Barros Angueira.

Investigation: Ana Estefania Fernandez Lorenzo, Ana Moreno Alvarez, Cristobal Colón Mejeras, Josep Sirvent, Rosaura Leis.

Methodology: Ana Estefania Fernandez Lorenzo, Ana Moreno Alvarez, Alfonso Solar Boga, Francisco Barros Angueira.

Project administration: Ana Estefania Fernandez Lorenzo.

Supervision: Ana Estefania Fernandez Lorenzo, Ana Moreno Alvarez, Maria Luz Couce Pico, Rosaura Leis.

Validation: Ana Moreno Alvarez.

Writing – original draft: Ana Estefania Fernandez Lorenzo.


Writing – review & editing: Ana Estefania Fernandez Lorenzo, Ana Moreno Alvarez, Alfonso Solar Boga, Cristobal Colón Mejeras, Francisco Barros Angueira, Maria Luz Couce Pico, Josep Sirvent, Rosaura Leis.

References

- [1] Welsh MJ, Ramsey BW, Accurso F, Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, et al. Cystic fibrosis: metabolic and molecular bases of inherited disease. Cystic Fibrosis 8th ed. McGraw-Hill, New York:2013;5121–88.
- [2] Brennan ML, Schrijver I. Cystic Fibrosis: a review of associated phenotypes, use of molecular diagnostic approaches, genetic characteristics, progress, and dilemmas. J Mol Diagn 2016;18:3–14.
- [3] Cystic Fibrosis Mutation Database. Available at: <http://www.genet.sickkids.on.ca/cftr>. [Last access date: December 30, 2017].
- [4] Cystic Fibrosis Mutation Database 2. Available at: <http://www.cftr2.org>. [Last access date: December 20, 2017].
- [5] Castellani C, Cuppens H, Macek M, et al. Consensus on the use and interpretation of cystic fibrosis mutation analysis in clinical practice. J Cyst Fibros 2008;7:179–96.
- [6] Castellani C, Southern KW, Brownlee K, et al. European best practice guidelines for cystic fibrosis neonatal screening. J Cyst Fibros 2009;8:153–73.
- [7] Grosse SD. Showing value in newborn screening: challenges in quantifying the effectiveness and cost-effectiveness of early detection of phenylketonuria and cystic fibrosis. Healthcare (Basel) 2015;3:1133–57.
- [8] Gonska T, Ratjen F. Newborn screening for cystic fibrosis. Expert Rev Respir Med 2015;9:619–31.
- [9] Zielinski J. Genotype and phenotype in cystic fibrosis. Respiration 2000;67:117–33.
- [10] Raña-Díez P, Colón C, Alonso-Fernández JR, et al. MALDI-TOF mass spectrometry-based assay for CFTR gene mutation analysis in cystic fibrosis newborn screening programs. J Cyst Fibros 2009;8:S3.
- [11] World Health Organization/WHO Child Growth Standards. Length/Height-for-Age, Weight-for-Age, Weight-for-Length, Weight-for-Height and Body Mass Index-for-Age: Methods and Development. 2006; World Health Organization, Geneva: NLM classification: WS 103.
- [12] De Marco ML, Dietzen DJ, Brown SM. Sweating the small stuff: adequacy and accuracy in sweat chloride determination. Clin Biochem 2015;46:443–7.
- [13] Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, et al. Standardisation of spirometry. Eur Respir J 2005;26:319–38.
- [14] Alonso M, Heine D, Calvo M, et al. Spectrum of mutations in the CFTR gene in cystic fibrosis patients of Spanish ancestry. Ann Hum Genet 2006;71:194–201.
- [15] Giron Moreno RM, Salcedo Posadas A. Monografías de la Sociedad Madrileña de Neumología y Cirugía Torácica: Fibrosis Quística. 2005; ERGON, Madrid:3. Available at: http://www.neumomadrid.org/descargas/monog_neumomadrid_viii.pdf. Accessed December 30, 2017.
- [16] Bernardino AL, Ferri A, Passos-Bueno MR, et al. Molecular analysis in Brazilian cystic fibrosis patients reveals five novel mutations. Genet Test 2000;4:69–74.
- [17] Dal Maso VB, Mallmann L, Siebert M, et al. Diagnostic contribution of molecular analysis of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene in patients suspected of having mild or atypical cystic fibrosis. J Bras Pneumol 2013;39:181–9.
- [18] Lek M, Karczewski KJ, Minikel EV, et al. Analysis of protein-coding genetic variation in 60,706 humans. Nature 2016;536:285–91.
- [19] Therien AG, Grant FE, Deber CM. Interhelical hydrogen bonds in the CFTR membrane domain. Nat Struct Biol 2001;8:597–601.
- [20] Loo TW, Clarke DM. The cystic fibrosis V232D mutation inhibits CFTR maturation by disrupting a hydrophobic pocket rather than formation of aberrant interhelical hydrogen bonds. Biochem Pharmacol 2014;88:46–57.
- [21] Mall MA, Hart D. CFTR: cystic fibrosis and beyond. Eur Respir J 2014;44:1042–54.
- [22] Milla CE, Moss RB. Recent advances in cystic fibrosis. Curr Opin Pediatr 2015;27:317–24.
- [23] Casals T, De-Gracia J, Gallego M, et al. Bronchiectasis in adult patients: an expression of heterozygosity for CFTR gene mutations? Clin Genet 2004;65:490–5.
- [24] Hubert D, Fajac I, Bienvu T, et al. Diagnosis of CF in adults with diffuse bronchiectasis. J Cyst Fibros 2004;3:15–22.
- [25] Girodon E, Cazeneuve C, Lebarry F, et al. CFTR gene mutations in adults with disseminated bronchiectasis. Eur J Hum Genet 1997;5:149–55.
- [26] Chaaban MR, Keiner A, Rowe SM, et al. Cystic fibrosis chronic rhinosinusitis: a comprehensive review. Am J Rhinol Allergy 2013;27:387–95.
- [27] Yadav H, Limcon KG. Chronic cough with normal sweat chloride. Phenotypic descriptions of two rare cystic genotypes fibrosis. Respir Med Case Rep 2015;17:17–9.

- [28] Ooi CY, Dorfman R, Cipolli M, et al. Type of CFTR mutation determines risk of pancreatitis in patients with cystic fibrosis. *Gastroenterology* 2010;140:153–61.
- [29] Bishop MD, Freedman SD, Zielenski J, et al. The cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene and ion channel function in patients with idiopathic pancreatitis. *Hum Genet* 2005;118:372–81.
- [30] Ooi Y, Durie P. Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) gene mutations in pancreatitis. *J Cyst Fibros* 2012;11:355–62.
- [31] Turner M, Jackson H, Harle R, et al. Atypical presentation of acute pancreatitis in a man with pancreatic insufficiency and cystic fibrosis: a case report. *J Med Case Rep* 2010;4:275.
- [32] Durno C, Corey M, Zielenski J, et al. Genotype and phenotype correlations in patients with cystic fibrosis and pancreatitis. *Gastroenterology* 2002;123:1857–64.
- [33] Walkowiak J, Lisowska A, Błaszczyński M. Pancreatic sufficiency, pancreatitis and CF genotype. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2008;20: 157–60.





SOCIEDAD ESPAÑOLA DE GASTROENTEROLOGÍA, HEPATOLOGÍA Y NUTRICIÓN PEDIÁTRICA

Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica

Presidente
Carmen Ribes Koninckx

Secretario
Esteban Frauca Remacha

Tesorero
José Ignacio García Burriel

Vocales
Juan José Díaz Martín
Beatriz Espín Jaime
Javier Martín de Carpi

Comité Organizador XXII Congreso Murcia, 21-23 mayo 2015

Presidente
José M^a Nadal Ortega

Secretario
David Gil Ortega

Vocales
Francisco José Chicano Marín
Antonio Giménez Abadía
Ana Ángeles Gómez Ortigosa
Teresa Montero Cebrián
María Navalón Rubio
Inmaculada Vives Piñera

CERTIFICADO DE PARTICIPACIÓN

El Comité Científico certifica que los autores

Fernández Lorenzo AE¹, Moreno Álvarez A², Solar Boga A², Colón Mejeras C¹, Sirvent Gómez J¹, Barros Angueira F³, Leis Travazo R². ¹Servicio de Pediatría. Complejo Hospitalario Universitario Santiago. (CHUS). -Servicio de Pediatría. Complejo Hospitalario Universitario A Coruña (CHUAC). ³Fundación Medicina Genómica. Santiago de Compostela

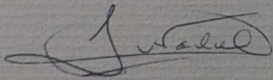
han participado con la comunicación oral titulada:

Fibrosis quística en un hospital terciario: impacto del cribado neonatal en el manejo clínico.

en el

XXII Congreso de la Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica, celebrado en Murcia los días 21 al 23 de mayo de 2015.

Firmado:



Dr. José M^a Nadal Ortega
Presidente Comité Organizador

Secretaría Científica:

Secretaría Técnica:

Junta Directiva SEGHP. secretaria-seghnp@gastroinf.com

ERGON TIME. C/ Arboleda, 1. 28221 Majadahonda (Madrid). Tel. 91 636 29 30. Fax 91 636 29 31. ergontime@e





XI CONGRESO NACIONAL DE
ERRORES CONGÉNITOS DEL METABOLISMO
PAMPLONA, 14 AL 16 DE OCTUBRE DE 2015



COMITÉ DIRECTIVA AECOM

Presidente
David Gil Ortega

Secretaria
Carmen Delgado Pecellín

Tesorero
Félix Sánchez-Valverde Visus

Vocales
José Ángel Cocho de Juan
Inmaculada García Jiménez
Begoña Merinero Cortés

COMITÉ ORGANIZADOR

Presidente
Félix Sánchez-Valverde Visus

Vocales
Sergio Aguilera Albasa
Aldámiz-Echevarría Azuara
Elena Aznal Sainz
Verónica Etayo Etayo
Domingo González Lamuño
María Antonia Ramos Arroyo
Esther Vicente Cemborain
María Eugenia Yoldi Petri

COMITÉ CIENTÍFICO

Presidente
Inmaculada García Jiménez

Vocales
José Ángel Cocho de Juan
Jaime Dalmau Serra
Carmen Delgado Pecellín
Verónica Etayo Etayo
David Gil Ortega
Begoña Merinero Cortés
Guillem Pintos Morell
María Antonia Ramos Arroyo
María Antonia Ribes Rubio
Mónica Ruiz Pons
María Eugenia Yoldi

CERTIFICADO DE PARTICIPACIÓN

El Comité Científico certifica que los autores

Fernández Lorenzo AE¹, Moreno Alvarez A², Solar Boga A³, Colon Mejeras C⁴,
Barros Angueira F⁵, Leis Trabazo R⁴. ¹Hospital Materno Infantil Teresa Herrera. A Coruña.
²Complejo Hospitalario Universitario de Santiago. ³Servicio de Pediatría. Hospital Materno
Infantil Teresa Herrera. Complejo Hospitalario Universitario A Coruña. ⁴Servicio de Pediatría.
Hospital Materno Infantil Teresa Herrera. Complejo Hospitalario Universitario A Coruña.
⁵Servicio de Pediatría. Complejo Hospitalario Universitario de Santiago. ⁶Fundación Medicina
Genómica. Santiago de Compostela.

han participado con la comunicación oral titulada:

¿Ha modificado el cribado neonatal de la fibrosis quística el manejo y pronóstico de la
enfermedad?.

en el

XI Congreso Nacional de Errores Congénitos del Metabolismo,
celebrado en Pamplona los días 14 al 16 de octubre de 2015.

Firmado:

Dr. Félix Sánchez-Valverde Visus
Presidente Comité Organizador





Certificado de comunicación póster

Con el presente certificamos que la comunicación titulada:

Cystic fibrosis in children: nutrition and pulmonary function before and after newborn screening.

Ha sido presentada por:

AE Fernández

L Vázquez Gómez

A Moreno Álvarez

A Solar Boga

C Colon Mejeras

J Sirvent

F Barros Angueira

R Leis Trabazo

En la XVII Reunión de la Sociedad Española de Nutrición y el XXII Congreso de la Sociedad de Nutrición y Dietética de Galicia, que tuvo lugar en Santiago de Compostela entre el 3 y el 5 noviembre de 2016.





V Encontro Mocidade Investigadora



CENTRO INTERNACIONAL DE ESTUDOS
DE DOUTORAMENTO E AVANZADOS
DA USC (CIEDUS)



CAMPUS TERRA

CERTIFICADO DE PARTICIPACIÓN

Dña. ANA ESTEFANÍA FERNÁNDEZ LORENZO

presentou a comunicación oral
ha presentado la comunicación oral
presented the paper

«“BENEFICIOS DEL CRIBADO NEONATAL EN EL DIAGNÓSTICO
Y EVOLUCIÓN DE LA FIBROSIS QUÍSTICA”»

no **V Encontro Mocidade Investigadora**,
celebrado en Santiago de Compostela o 12 e 13 de xuño de 2017.

en el **V Encontro Mocidade Investigadora**,
celebrado en Santiago de Compostela el 12 y 13 de junio de 2017.

at the **V Encontro Mocidade Investigadora**,
held in Santiago de Compostela 12th and 13th June 2017.



José Ramón Leis Fidalgo
Director Escola de Doutoramento Internacional
Universidade de Santiago de Compostela

Santiago de Compostela, 12 de junio de 2017



I Jornada Internacional de Actualización del Conocimiento Ciencias de la Salud



Granada / Viernes 20 de enero 2017

Manuel Ángel Garrido Ramos y María Paz García Caro certifican que la comunicación con el título:

CRIBADO NEONATAL VS DIAGNÓSTICO CONVENCIONAL EN UN HOSPITAL TERCIARIO DE GALICIA

del autor/a: **ANA ESTEFANÍA FERNÁNDEZ LORENZO**

con DNI **47368487-X**

ha sido presentada como E-Póster en la I Jornada Internacional de Actualización del Conocimiento en Ciencias de la Salud, celebrado en Granada, el día 20 de enero de 2017

Granada 20 de Enero de 2017

Manuel Ángel Garrido Ramos
Director de las Escuelas Internacionales
de Postgrado



María Paz García Caro
Presidenta del Comité Científico



ugr

Universidad
de Granada

EP021